

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 80

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE
ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

Contribution à l'Etude
des
ACCIDENTS DE SENSIBILISATION
A L'INSULINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 24 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean ROUX

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Légale et de Psychiatrie

Licencié ès Sciences

Né le 22 Octobre 1905 à LE-THOR (Vaucluse)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACCIDENTS
DE SENSIBILISATION A L'INSULINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 80

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE
ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

Contribution à l'Etude
des
ACCIDENTS DE SENSIBILISATION
A L'INSULINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 24 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean ROUX

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé de Médecine Légale et de Psychiatrie
Licencié ès Sciences*

Né le 22 Octobre 1905 à LE-THOR (Vaucluse)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1930



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM	PIC
Cliniques chirurgicales		PAVIOU
		TIXIER
		BERARD
		VORON
Clinique obstétricale et Accouchements		ROLLET
Clinique ophtalmologique		NICOLAS
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		LEPINE (J.)
Clinique neurologique et psychiatrique		MOURIQUAND
Clinique des maladies des enfants		VILLARD
Clinique des maladies des femmes		COLLET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		GAYET
Clinique des maladies des voies urinaires		NOVE-JOSSERAND
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		CLUZET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		FLORENCE
Chimie biologique et médicale		MOREL
Chimie organique et Toxicologie		BRETIN
Matière médicale et Botanique		GUIART
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		LATARJET
Anatomie		POLICARD
Histologie		DOYON
Physiologie		FROMENT
Pathologie interne		CADE
Pathologie et Thérapeutiques générales		FAVRE
Anatomie pathologique		PATEL
Chirurgie opératoire		ARLOING (F.)
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie		Etienne MARTIN
Médecine légale		COURMONT (P.)
Hygiène		SAVY
Thérapeutique		LEULIER
Pharmacie et Pharmacologie		PIERY
Hydrologie thérapeutique et climatologie		

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM.	VALLAS
Propédeutique de gynécologie		CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM.	THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance		RHENTER
Chirurgie expérimentale		TAVERNIER
Applications du radium		NOGIER
Stomatologie		TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOUT	GATE	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CADE, président ; PIÉRY, assesseur ;
DUFOUT et GATÉ, agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Je ne pourrai jamais m'acquitter assez de ma dette de reconnaissance envers ceux qui m'ont aidé et guidé dans la vie et dans le travail, mais je veux cependant exprimer toute ma gratitude.....

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Dont l'affection et les sacrifices immenses m'ont permis d'avancer sans heurts et sans hésitations.

Leur bonheur, j'en suis sûr, sera de me voir continuer dans la voie de l'effort et de l'honneur qu'ils m'ont toujours donnée en exemple.

A MES SŒURS ET A MON FRÈRE

Pour leur tendresse, pour leur dévouement.

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE LE PROFESSEUR CADE
Professeur de Pathologie et Thérapeutique générales
à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons pu suivre son enseignement au lit du malade et nous y avons acquis de nombreuses et solides notions pratiques. Il a bien voulu nous accueillir dans son Laboratoire et sa précieuse direction nous a permis d'effectuer le travail qu'il nous avait confié.

Il nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GATE
*Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux*

Son enseignement attachant nous a incité à aller souvent dans son Service. Il a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous faire l'honneur d'être l'un des juges de notre thèse.

A MES JUGES

AU DOCTEUR PH. BARRAL
Préparateur à la Faculté de Médecine

Nous n'oublierons jamais ses conseils amicaux, et nous serons toujours heureux d'éprouver, à ses côtés, des émotions partagées dans les recherches expérimentales.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MES MAÎTRES ET A MES CHEFS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACCIDENTS DE SENSIBILISATION A L'INSULINE

Introduction

Depuis la découverte de l'insuline par Banting et ses collaborateurs, en 1922, une grande attention a été concentrée sur ses propriétés, ses applications cliniques et les inconvénients possibles résultant de son administration. Malgré le nombre considérable des travaux qui ont été publiés sur l'insuline, bien des points ne sont pas encore élucidés.

En particulier, on ne peut, même actuellement, préciser la texture chimique de ce produit. On l'obtient avec un degré de purification assez élevé, mais l'obtient-on sans « support » ou seulement sans impuretés? Des études chimiques récentes ont montré que l'insuline préparée à partir du pancréas de porc ou de bœuf, est une protéine ou une protéose complexe, et après purification poussée le plus loin possible, elle contient encore 0,006 à 0,01 d'azote par unité. Cette proportion d'albuminoïde est si faible, que, dans la généralité des cas, la possibilité de créer une sensibilisation, par son administration répétée, paraît peu probable. En fait, les observations publiées sont rela-

tivement peu fréquentes, mais nous en avons retrouvé quelques-unes et qui ne sont pas dépourvues d'intérêt. D'autre part, les auteurs n'ont, habituellement, formulé que des hypothèses sur le mécanisme de ces réactions à l'insuline.

Précisément, le point de départ de ce travail réside dans l'observation récente de quelques cas de réactions locales ou générales du type anaphylactique, survenant au cours du traitement insulinién, par MM. A. Cade, J. Gaté et Ph. Barral (ces cas ont été, d'ailleurs, l'objet d'une communication à la Société de Thérapeutique).

M. le Professeur Cade, dont l'enseignement clinique si clair et si vivant sut toujours nous attirer dans son Service hospitalier de l'Hôtel-Dieu, a eu l'extrême bienveillance de nous accueillir dans son Laboratoire de Pathologie générale à la Faculté de Médecine. Il a mis à notre disposition tout le matériel nécessaire, et, sous sa direction, nous avons pu entreprendre quelques essais d'expérimentation en vue d'éclairer la pathogénie des faits que nous étudions. Il ne nous a jamais ménagé ses conseils et ses encouragements.

Nous remercions ici le Docteur Ph. Barral, préparateur à la Faculté de Médecine, pour l'importante part de renseignements qu'il nous a donnée au cours de l'exécution de ce travail.

Dans les pages qui suivent, nous nous attacherons à l'étude des accidents de sensibilisation au cours du traitement insulinién. A la lumière de nos expériences personnelles, en confrontant les faits cliniques et les faits expérimentaux, nous nous efforcerons de met-

tre en évidence les facteurs qui interviennent dans la production de ces accidents. Nous terminerons en montrant comment, dans la pratique médicale, on peut envisager le diagnostic, le pronostic et le traitement de ces accidents.

Historique

On soupçonnait l'insuline depuis les travaux de Mehring et Minkowsky (1889), de Hédon. De nombreux essais furent tentés dans l'espoir d'extraire de la glande pancréatique une substance permettant de combattre le diabète. La foi en son existence était telle, qu'on l'avait baptisée par anticipation. R. Lépine la nommait ferment glycolytique; plus tard et à la suite des travaux de Laguesse, Schaefer créa le mot qui devait faire fortune. Mais les extraits que l'on préparait étaient inactifs.

Cependant certains expérimentateurs rapportèrent des cas de succès. Ainsi, en 1908, Zuelzer obtint un produit actif. Seulement, cet extrait pancréatique actif était toxique et des accidents survinrent. Il faut arriver en 1922, avec Banting, Best et Collip, de l'Ecole de Toronto, pour obtenir une préparation régulière. Et Banting, dès le début de sa pratique de l'insuline, signala la possibilité de réactions locales au lieu d'injection. Il les mit, sans discussion, sur le compte du taux élevé d'impuretés contenues dans les extraits pancréatiques et il jugea qu'il était nécessaire pour la

sécurité des malades d'administrer un produit aussi pur que possible, débarrassé de la majorité des albumines étrangères. « Des mesures furent prises immédiatement, qui eurent raison de cette difficulté », dit-il, mais il ajoute: « Toutefois certains échantillons d'insuline ont un effet analogue, la douleur lancinante durant environ dix minutes et jamais très sévère. L'effet local est une sensibilisation au lieu d'injection avec légère induration du tissu sous-cutané et rougeur de la peau ». Il ne signale pas de cas grave de sensibilisation protéinique; mais il insiste sur la nécessité de prendre des soins particuliers à l'égard de la peau des diabétiques au cours des injections d'insuline

Puis à nouveau, en 1923, Banting signale, avec Campbell et Fletchers, l'éruption d'urticaire insuliniennne et cela malgré le degré de purification du produit qu'il donne comme « pratiquement débarrassé de protéines » (practically protein free).

Après Banting, de nombreux auteurs américains ont noté avec soin des réactions provoquées par l'insuline. et dans leurs observations les mentionnent sous le titre de « serum sickness »; maladie sérique, « protein sensitization », réaction protéinique.

Wilder, Boothby, Barborka, Kitchen, Adams, à propos d'une série de quarante malades traités par l'insuline, ont observé assez souvent une douleur locale suivie parfois, dans les douze heures, d'une induration de la région avec rougeur et douleur lancinante. Dans quelques cas, il y a eu production d'une zone de nécrose et escarrification qu'ils attribuent au tricrosol utilisé au cours de la préparation de l'insuline. Enfin,

ils ont observé trois cas de réactions généralisées avec œdème et urticaire. Il les attribuent aux impuretés de l'insuline.

Elliott, Joslin, Gray (H). et Howard, F. Root, sur cinquante-trois diabétiques traités, rapportent quatre cas de réactions protéiniques, d'éruptions de papules d'urticaire avec prurit.

Rawle H., Geyelin, Harrow G., Majoric, F. Murray, chez un groupe de neuf enfants diabétiques âgés de 2 à 9 ans, signalent trois cas d'urticaire et d'œdèmes, et même chez deux de ces trois malades des abcès au lieu d'injection; ils eurent aussi un cas d'œdème généralisé immédiat avec convulsions épileptiformes et ils eurent des succès thérapeutiques par la méthode des petites doses de désensibilisation.

Allen et Sherrill parlent d'une douleur banale relevant d'une suceptibilité anormale du sujet, et ils ont observé deux cas de réactions locales passagères, par l'emploi d'insulines purifiées. Ils posent la question de savoir si c'est l'insuline même qui est à la base de ces accidents, ou si ceux-ci sont seulement dus à des éléments étrangers.

Mills Sturtevant, de New-York, rapporte un cas de sensibilisation locale à l'insuline, sous forme d'un nodule induré et douloureux. Les accidents se reproduisirent à chaque injection durant six semaines et disparurent ensuite spontanément. Il en fait un phénomène d'anaphylaxie locale.

Lawrence (R. D.), en 1925, étudie également des réactions de l'insuline. Il cite des phénomènes locaux immédiats et tardifs, des éruptions urticariennes lo-

cales, immédiates après l'injection, surtout quand celle-ci est partiellement intradermique. Il attribue ces faits à la sensibilisation de certains individus vis à vis des protéines et il les considère comme de légères réactions anaphylactiques qui surviennent quand on revient à un échantillon d'insuline non utilisé depuis un certain temps. Il parle de réactions anaphylactiques générales caractérisées par des symptômes typiques : urticaire, vomissements, collapsus, etc..., apparaissant presque immédiatement après l'injection. Il met ces accidents sur le compte de la sensibilisation de certains sujets vis à vis des protéines de porc ou de bœuf, et il insiste sur les variations individuelles de susceptibilité.

En France, Rathery, dès 1923, signalait des accidents au cours du traitement insulinién : œdèmes, poussées très fugaces d'urticaire avec œdème. Il dit : « Ces divers accidents relèvent, pour nous, de deux mécanismes : les uns sont réellement toxiques et sont dus à la présence dans la préparation de substances encore indéterminées, les autres relèvent d'une chute trop intense de la glycémie. Mais, contrairement à la plupart des auteurs, nous pensons avec Desgrez et Bierry que la chute de la glycémie est incapable à elle seule d'expliquer tous les troubles constatés ».

Lereboullet, en 1923, citait qu'à sa connaissance, on n'avait jamais noté avec les insulines françaises que quelques réactions de type sérique telles qu'urticaires et œdèmes sans importance pratique. Puis en juillet 1924, il publiait une importante observation d'intolérance à l'insuline, que nous rapporterons plus loin.

Mauriac, en janvier 1925, rapporte un cas où successivement l'insuline Roussel, l'insuline de son Laboratoire, l'insuline Byla, l'endopancrine d'Ambard déterminèrent des accidents locaux.

Le Professeur Nobécourt insiste également sur les accidents locaux déterminés par l'insuline; il a dû, dans un cas, interrompre le traitement à cause de la grosse infiltration locale produite et il parle longuement des œdèmes insuliniens.

Blum (L.) et Schwab insistèrent les premiers sur les œdèmes insuliniens et essayèrent de les expliquer; puis A. Weill et Laudat reprirent, peu après, cette question et en donnèrent un mécanisme intéressant.

En 1927, Engelberg publie une observation de grand shock anaphylactique par insuline.

Bernard (A.), en 1927, rapporte sept observations, où à la suite d'injections d'insuline survinrent des accidents urticariens et des phénomènes de shock assez violents; ces accidents se reproduisirent avec diverses insulines. Pour l'auteur, ils semblent déclenchés par l'introduction dans l'organisme d'une albumine étrangère.

Chabannier (H.), Lebert (M.), C. Lobo Onell, F. Lumière, en 1927, montrent que les accidents hypoglycémiques apparaissent beaucoup plus facilement avec des insulines très purifiées qu'avec des insulines moins poussées dans leur degré de purification. Par contre, ces dernières provoqueraient plus fréquemment le shock immédiat, vraisemblablement de nature peptonique. Enfin, dans le domaine expérimental, Raynaud et Lacroix ont étudié, dès 1925, l'anaphylaxie passive

et divers autres critères biologiques de l'anaphylaxie, sur une malade ayant présenté des accidents insuliniens. De même, Tuft (L.), en 1928, a minutieusement étudié les cutiréactions sur une malade qui avait eu des accidents de sensibilisation à l'insuline. Ce sont là les seules études expérimentales que nous ayons trouvées dans la littérature médicale.

En somme, au début de la pratique de l'insuline, des réactions d'ordre anaphylactique ont été assez fréquemment notées. Puis, avec les préparations plus poussées en concentration et en purification, ces accidents ont été beaucoup plus rarement observés; mais il n'en existe pas moins encore, des cas de sensibilisation, indiscutables. C'est ce que nous allons étudier avant d'entreprendre une étude expérimentale d'anaphylaxie.

Des faits cliniques

Nous avons retrouvé, en recherchant dans la littérature médicale française et étrangère, une cinquantaine d'observations de malades supportant de moins en moins bien le traitement insulinién, au fur et à mesure que celui-ci se prolongeait. Nous réunissons dans ce chapitre seulement un certain nombre de ces observations, prises parmi les plus claires et les plus caractéristiques. Nous avons systématiquement éliminé toutes observations qui par leur imprécision auraient été inutilisables pour notre discussion.

OBSERVATION I.

(Service de M. le Docteur GATÉ).

M... D... Sujet de 38 ans porteur d'un ulcère de jambe, traité depuis huit jours par l'insuline à la dose de 15 unités.

Après la huitième piqûre, apparition de placards rouges et indurés sur la face externe des cuisses et des bras, au niveau des points d'injection. En même temps survient

une éruption urticarienne couvrant la face externe des avants-bras et la racine des cuisses.

On cesse l'insuline pendant quatre jours : tous ces phénomènes disparaissent.

Chez ce malade la glycémie est de 1 gr. 06 pour 1.000 à jeun. Deux heures après l'injection de 15 unités d'insuline, elle s'abaisse à 0,79 pour 1.000.

OBSERVATION II.

(Service de M. le Docteur CADE).

J... D... Homme de 40 ans, atteint d'ulcère pylorique et traité par l'insuline à la dose de 15 unités par jour. Au dixième jour ce malade se plaint d'un prurit généralisé ; deux jours plus tard apparaît sur le thorax et sur l'abdomen une véritable éruption morbilliforme extrêmement prurigineuse. On continue l'insuline. Les premiers éléments, d'abord érythémateux, deviennent érythémato-squameux, en même temps qu'apparaît une nouvelle poussée.

Le prurit, très intense, ne pouvant être calmé, on interrompt l'insuline et, en 4 à 5 jours, les éléments éruptifs pâlisent, puis disparaissent.

Il est à noter que chez ce malade, l'injection de 15 unités d'insuline provoquait un abaissement considérable du taux du sucre sanguin, la glycémie passant de 1 gr. 01 à 0 gr. 46 pour 1.000.

OBSERVATION III.

(Service de M. le Professeur CADE).

B... F... Jeune diabétique de 26 ans traité par l'insuline depuis le 16 novembre 1927, tantôt à l'hôpital, tantôt chez lui où les injections n'ont pas été faites avec toute

la régularité désirable. Malgré l'insuline et le régime, le taux de la glycosurie dépasse 200 grammes par jour.

Depuis le mois de novembre 1928 le malade recommençant un traitement insulinién interrompu depuis deux mois s'aperçoit que certaines injections provoquent l'apparition de nodules sous-cutanés durs et douloureux, persistant plusieurs jours avant de se résorber.

A partir de janvier 1929 un phénomène d'Arthus très passager et très localisé accompagne certaines injections : il ne survient que deux ou trois fois par mois, malgré la régularité des piqûres, l'insuline étant administrée à la dose de quarante à quatre-vingts unités par jour.

Au début d'octobre 1929, les phénomènes locaux s'accompagnent d'une réaction urticarienne étendue des épaules et des avants-bras, et d'un œdème important localisé au bras gauche.

Le 30 octobre le malade présente un volumineux œdème du bras et de la cuisse où l'on a pratiqué les dernières injections. Dans les jours suivants, la température s'élève à 38°5 et l'œdème de la cuisse droite prend un tel caractère phlegmoneux qu'on incise : il ne s'écoule que de la sérosité. La température revient à la normale en quatre jours. L'examen complet du malade révèle l'existence en différentes régions, notamment sur les faces latérales du cou et sur le trapèze, de nodules de cellulite.

Le 1^{er} décembre ces nodules de cellulite ont presque entièrement disparu et malgré la poursuite du traitement insulinién ce malade n'a présenté aucun accident anaphylactique depuis l'incision chirurgicale.

OBSERVATION IV.

PÉHU, DESPEIGNES et CHARLEUX

(*Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 9 juin 1925)

Jeune diabétique de 2 ans. Le traitement insulinién a été commencé le 26 septembre 1924, sous forme d'insu-

line Byla, à raison de 10 unités physiologiques quotidiennes. Jusqu'au mois d'avril 1925, le traitement fut parfaitement bien supporté ; au début d'avril 1925 il donna lieu à des accidents anaphylactiques à topographie locale. En effet chaque fois que l'on pratiquait les piqûres à n'importe quelle partie du corps, on provoquait une rougeur immédiate qui durait 24 heures et qui s'accompagnait aussi de la formation d'un placard induré de la dimension approximative de 2 à 3 cm². En outre, en dehors du point d'injection, on observait des plaques de rougeur siégeant à la tête et surtout dans le dos.

Le 15 avril, une heure après l'injection d'insuline, on constatait au point d'injection une tuméfaction manifeste saillante, d'environ 1 cm. et large d'une paume de main ; cette tuméfaction était dure et douloureuse, ressemblant à une sorte d'œdème dur, très sensible, car le moindre frôlement provoquait des cris chez l'enfant. Comparativement, on injecte sous la peau de l'eau distillée (2 cm³), au niveau de la cuisse droite.

Cette injection provoque immédiatement une rougeur étendue de la surface d'un quart de paume de main, avec au centre une papule urticarienne de la dimension d'une pièce d'un franc. On supprima alors l'insuline Byla qu'on remplaça par l'insuline Allen et Handbury qui fut très bien tolérée pendant plusieurs mois, mais dont on dut interrompre l'usage pour des raisons extra médicales. On reprit l'insuline Byla qui donna de nouveau des réactions locales très violentes, avec rougeur, induration locale et persistante. On essaya alors l'insuline Roussel qui donna aussi des réactions locales sous forme de rougeur douloureuse au niveau de la piqûre, avec nodule persistant au niveau du lieu d'injection ; on s'adressa alors à l'Endopancrine Deslandes, contrôlée par Ambard, qui fut bien supportée, tout d'abord puis engendra les mêmes réactions locales.

OBSERVATION V.

(Publiée par MM. LEREBoullet, LELONG et FROSSARD, dans *Bull. et Mem. de la Société Méd. des Hôp. de Paris*, 31 juillet 1924 : Observation résumée) :

G... Alexandra) 4 ans 1/2 entre dans le service le 24 février 1924. Diabète avec acidose. D'emblée la malade est mise à l'insuline (10 unités Byla par jour administrées en deux fois avant chaque repas.) Avant le début du traitement la peau de l'enfant est sèche, rugueuse, écailleuse, particulièrement aux joues et aux jambes.

Pendant les trois premières semaines, le traitement est bien supporté. Le 4 mars par suite de l'éclosion d'un cas de rougeole dans la salle, l'enfant reçoit une injection préventive de 4 cm³ de sérum de rougeole. Le 10 mars par suite d'une menace d'épidémie de diphtérie, elle reçoit à titre préventif, 20 cm³ de sérum de convalescent.

A partir du 16 mars on remarque une 1/2 heure après chaque injection d'insuline une éruption généralisée d'urticaire extrêmement fugace ; au point même de la piqûre on note un léger empâtement avec rougeur qui ne persiste pas. Dès le 21 mars les crises urticariennes rythmées par chaque piqûre se compliquent d'un état œdémateux généralisé et permanent, et le poids de la malade s'élève progressivement de 16 k. 850 à 17 k. 800. Les urines contiennent une légère quantité d'albumine sans cylindres.

Du 26 mars au 6 avril on cesse l'insuline. L'urticaire et l'œdème disparaissent, le poids retombe de 17 k. 800 à 15 k. 800.

Les 7, 8, 9 avril, reprise de l'insuline aux mêmes doses, réapparition après chaque injection d'urticaire avec prurit intense, l'œdème s'accuse à nouveau.

Du 10 au 14 avril nouvelle cessation de l'insuline abou-

tissant rapidement à la rétrocession des œdèmes, à la suppression des crises urticariennes.

Du 15 au 21, on reprend le traitement. Dans l'espoir de désensibiliser la malade, on injecte 1/2 heure avant la dose normale, une très minime quantité d'insuline. Malgré cette précaution, les crises d'urticaire apparaissent, quoique moins intenses.

Le 22 avril, rougeole, cessation de l'insuline.

Du 27 avril au 1^{er} mai, reprise de l'insuline. Comme auparavant chaque piqûre est suivie d'une éruption urticarienne.

Du 2 au 7 mai augmentation des doses d'insuline et les symptômes d'intolérance cutanée s'exagèrent. On remplace l'insuline Byla par l'insuline Roussel.

Le 12 mai symptômes cutanés maximum, alarmants, les réactions observées sont de 2 ordres, locales et générales.

a) réactions locales :

A chaque point d'injection dans l'heure qui suit, apparition d'un placard érysipéloïde, rouge vineux, dur, douloureux, empiétant le tiers ou même la moitié de la région fessière.

Le placard a un aspect inflammatoire chaud, véritablement pseudo-phlegmoneux. Cependant l'évolution ultérieure montre qu'il n'y a pas de suppuration. A l'épaule l'une des réactions prend le type escarrotique.

b) réactions générales :

En outre toute la surface est couverte d'éruptions éphémères, polymorphes, rythmées par chaque piqûre, survenant sur un fond permanent d'érythrodermie et d'œdème. Ce qui frappe dès l'abord, c'est l'aspect rouge écarlate du tégument. C'est un érythème généralisé qui s'efface à la pression du doigt et desquame très finement. La peau est infiltrée par un œdème généralisé : figure bouffie, paupières tuméfiées, etc. Sur ce fond érythro-œdémateux se développent des éruptions de types variés déclanchées par chaque piqûre, revêtant leur maximum

une à deux heures après chaque injection. Ce sont d'abord des papules d'urticaire disséminées sur tout le corps, fugaces, mais réapparaissant en poussées successives extrêmement prurigineuses ; ce sont aussi des éléments rouge vif, maculo papuleux, d'aspect rubéoliforme. En d'autres endroits, ce sont des placards plus larges, de vastes nappes scarlatiniformes dont la teinte violacée tranche sur le fond rouge plus clair de l'érythrodermie et qui sont nettes particulièrement aux plis inguinaux et poplités. Ça et là enfin on trouve quelques points purpuriques.

Le 15 mai on estime impossible de continuer l'insuline. Immédiatement les symptômes cutanés rétrocedent avec une extrême rapidité.

Le 17 mai, précoma ; on reprend d'urgence l'insuline. On prépare une dilution d'insuline au 1/100 dont on injecte de quart d'heure en quart d'heure 1 cm³, 5 cm³, 10 cm³, puis la première dose active de 15 cm³ d'insuline Roussel non diluée. Malgré cet essai les piqures suivantes de 20 unités déclanchent une forte éruption d'urticaire, en quelques heures l'œdème apparaît aussi marqué que les jours précédents.

Le 18 mai, les œdèmes ont repris toute leur intensité ; urticaire à chaque injection. Mort le 19 mai. Autopsie non pratiquée.

OBSERVATION VI

MM. Maurice RAYNAUD et A. LACROIX, (*In Bull. et Mem. de la Société Méd. des Hôp. de Paris.* 29 mai 1925. (Résumée).

Femme âgée de 64 ans : en avril 1924, coma diabétique imposant immédiatement un traitement insulinique, mis en pratique en s'adressant d'abord à l'insuline Roussel puis à l'insuline anglaise Allen et Handburry puis de nouveau à l'insulyl Roussel. Au bout de 8 jours

amélioration, la malade continue son traitement chez elle.

Au 55^e jour du traitement, l'infirmière qui pratique l'injection remarque une rougeur de la face dans les minutes qui suivent la piqûre.

Au 57^e jour, 10 minutes après l'injection, la malade éprouve une sensation de malaise général très prononcé, elle souffre de la tête, sa respiration est courte, angoissée, accompagnée d'une gêne constrictive rétro-sternale ; elle est secouée par une toux quinteuse qui tend vainement à calmer des chatouillements pharyngés, elle entend des bourdonnements, sa langue et sa face sont tuméfiées.

Son entourage constate qu'elle est rouge « rougeole » ; il n'existe pas de lésions urticariennes. Au bout de 2 heures tout rentre dans l'ordre. Le lendemain même phénomène, mais plus accusé encore ; il y a en outre des vomissements, de la température à 38°5, paupières œdématisées. Enfin 4 à 5 jours, sans rougeur, il persiste un œdème facial très prononcé. Affolée, la patiente suspend d'elle même tout traitement.

En avril 1925, la malade consulte à nouveau, et c'est alors qu'elle raconte son histoire. En présence de son état, on reprend la cure, mais soupçonnant la nature anaphylactique des accidents, on s'adresse à l'insuline anglaise et on injecte avec prudence 1/4 de cm³ de la solution. Dans les dix minutes qui suivent : état anxieux, rougeur très légère de la face, quinte de toux.

Les 4^e, 5^e, 6^e jours, la piqûre est suivie de sensation de picotements généralisés des téguments avec rougeur légère ; les paupières sont bouffies ; les points des injections précédentes sont plus particulièrement prurigineux, érythémateux et œdémateux.

La 7^e injection déclanche au bout de 10 minutes un choc dramatique : la face est rouge, la bouffissure est énorme, déformant les joues ; les paupières, les mains et les pieds sont le siège de placards d'urti-

caire géants. En outre il existe des lésions urticariennes nummulaires fugaces et mobiles du tronc, un prurit généralisé, la langue est elle même œdémateuse, la voix éteinte, une toux férine, quinteuse, incessante s'accompagne d'une sensation d'angoisse respiratoire et d'une expectoration mousseuse abondante. La malade se plaint de céphalée. Enfin des vomissements aqueux complètent ce tableau. Température à 38°5.

Pendant deux heures cet état persiste, puis il va en s'atténuant; les téguments cessent d'être rouges, les vomissements disparaissent; la toux cependant persiste ainsi que le prurit et des lésions urticariennes migratrices; la face reste œdématiée. La malade accuse encore une rachialgie prononcée et des douleurs articulaires avec enraidissement. Le lendemain tout semble rentrer dans l'ordre. Il ne persiste qu'un œdème facial marqué, une lassitude profonde. Les téguments encore prurigineux desquament très finement.

Les 3^e et 4^e jour, il ne persiste plus qu'un prurit cutané intermittent; un aspect sec des téguments, de nombreuses excoriations de grattage, l'œdème facial régresse lentement.

OBSERVATION VII

(Par Louis TUFT, *in the american journal of the medical Sciences* 1928. (Résumée; traduction personnelle).

La malade Mrs D... S... est âgée de 62 ans. En avril 1926. amputation pour gangrène diabétique. Pendant six semaines, reçoit des injections quotidiennes de dix unités d'insuline et, seulement une fois, il fut noté une réaction fâcheuse: à cette occasion, quatre semaines après le début du traitement, succédant à une injection

d'insuline dans le bras, il y eut une induration marquée avec bouffissure durant deux semaines, mais sans réaction générale. Les injections suivantes, pratiquées en d'autres parties du corps, ne produisirent aucune réaction semblable.

Après son départ de l'hôpital, la malade resta seize mois sans insuline. Le 20 octobre 1927, on reprend l'insuline, la première dose étant de dix unités avant le déjeuner. Le 22 octobre on augmente dix unités le matin et dix unités le soir, le 25 octobre 20 unités le matin et 10 le soir. **Exceptée une légère douleur lancinante** passagère, aucune réaction locale ne suivait ces injections, et l'état général semblait s'améliorer. Le 30 octobre comme la malade commençait son petit déjeuner, et 15 minutes après l'injection de 20 unités d'insuline (U. 40 Lilly) elle se sentit brusquement fatiguée, eut des nausées et des vomissements. En même temps une poussée d'urticaire extrêmement prurigineuse apparut rapidement sur la face, le cou, les membres et le corps, Cette poussée disparut au bout d'une heure, et exceptée une légère fatigue, l'état général de la malade resta bon. A cause de cette réaction, la dose d'insuline fut réduite à 10 unités le soir et 15 le matin suivant. Puis ce même jour avant le repas du soir on donna 10 unités d'insuline Lilly U. 20 et **exceptée une légère douleur locale**, aucune autre réaction fâcheuse n'apparut. Le matin suivant on injecte 15 unités d'insuline Lilly U. 20 et 15 minutes après la malade présente une réapparition d'urticaire généralisée avec prurit intense et bouffissure accentuée des bras, des mains et de la jambe gauche, l'œdème des mains persistant 2 ou 3 jours et celui de la jambe pendant deux semaines.

La malade refusa par la suite toute administration d'insuline. On ne trouva pas dans les antécédents personnels et familiaux de la malade de signes d'hyper-sensibilité.

OBSERVATION VIII

Par MAURIAC, *in Gaz. hebd. des Sciences médicales de Bordeaux*, 25 janvier 1925 (résumée).

Enfant de cinq ans ; insuline depuis un an, injections douloureuses, quelle que soit la marque employée. En septembre, deux piqûres infectées qu'il a fallu inciser.

« En octobre trois nouveaux abcès qui guérissaient bien après incision. Toutes les injections laissent après elles des noyaux douloureux. Dès que l'injection est faite sous cutanée ou intra-musculaire, douleur aiguë ; puis sensation de prurit intense durant une demi-heure et qui correspond à un érythème local. Pendant 24 heures, la région injectée est douloureuse, souvent même on la voit se tuméfier en quelques heures ; la peau prend un aspect luisant et violacé et la douleur est telle qu'elle arrache des cris à la malade.

En 15 jours, incision de 18 abcès (de pus aseptique). On abandonne l'insuline Roussel pour l'insuline de mon laboratoire, puis l'insuline Byla ; les mêmes réactions se produisent et les mêmes abcès. Des essais de désensibilisation suivant la méthode de Besredka restent sans effet. Dès que la malade prise de l'insuline en poudre, un érythème subit apparaît autour des narines comme chez les malades atteints de coryza aigu.

L'insuline Lilly ne donne aucune réaction. L'endopancrine Ambard donne des réactions.

OBSERVATION IX

A. BERNARD, *in journ. des sciences méd. de Lille*, n° 32. 7 août 1927 (résumée).

23 juin. 10 unités insuline Roussel. 45 minutes après démangeaisons au niveau de l'injection ; rougeur dif-

fuse, placards urticariens, en quelques minutes généralisation. Face écarlate très bouffie, œdème aux paupières, nombreuses plaques d'urticaire sur le corps, pouls à 105. Dyspnée. Une heure après tout rentre dans l'ordre.

24 juin, cinq unités d'insuline Roussel, même phénomène.

25 juin, l'insuline Byla provoque la même chose. Dilution de l'insuline : plus rien, au bout de quelques jours, prurit généralisé et bouffissure de la face. On donne deux grammes de Ca Cl² deux heures avant l'injection ; plus de phénomènes urticariens, mais la cuisse qui a reçu le plus grand nombre d'injections devient le siège d'une induration œdémateuse très douloureuse sans fièvre. Bientôt fluctuation nécessitant incision.

OBSERVATION X

Docteur ENGELBERG, in *Medizinische Klinik* n° 6, p. 212, 11 février 1927 (résumée ; traduction personnelle).

Mme J... K... 50 ans, diabète, acidose. Les injections furent rapidement mal supportées. Au lieu de l'injection se produisait un exanthème urticarien avec infiltration inflammatoire, tout autour, de la largeur d'une paume de main. C'est l'insuline Welcome qui était utilisée. Au début de l'année la malade fit une cure d'insuline à Carlsbad au cours de laquelle elle reçut jusqu'à 40 unités d'insuline Lilly. Après un repos de six semaines, elle revint me voir et les injections furent pratiquées à l'épaule et non au bras.

Le 10 octobre on institue une cure avec l'insuline Welcome qui avait déjà été employée. L'injection de 20 unités à l'épaule fut trouvée douloureuse. Dix minutes après la malade se sent brusquement fatiguée, elle s'étend. Elle a un prurit intense des mains, des bras et du visage, puis généralisée « comme si du sang s'épandait

sur tout son corps ». Ensuite un exanthème urticarien apparut. Les lèvres, principalement l'inférieure, s'œdématisent, la langue de même ; la malade ne peut plus parler. Les conjonctives sont rouges, les yeux injectés. Les mains et les pieds sont enflés, la sensation de malaise s'accroît. Pouls rapide, à peine comptable. Collapsus. Après injection intra-musculaire « d'Hexeton », le pouls devient plus frappé et moins rapide. La malade est agitée, et bien qu'abattue, s'assied. Elle a des vertiges, des nausées et de violentes démangeaisons. Elle se couche à nouveau, puis malgré sa faiblesse n'a aucun repos. Les symptômes subjectifs et objectifs croissent toujours.

Au bout d'une heure, l'œdème de la langue commence à diminuer, mais la malade ne parle toujours pas compréhensiblement. Au bout de la 2^e heure, l'infiltration de la langue a complètement disparu. Les plaques d'urticaire n'existent que par endroits.

Trois heures après l'injection, l'agitation recommence. Prurit intense, nouvelle éruption d'urticaire qui dure un quart d'heure et qui enfin est suivie d'un repos durable. Nuit satisfaisante, le lendemain, paupières encore un peu œdématisées. Au 3^e jour, il n'y a plus aucune suite à cette maladie.

OBSERVATION XI

(DEBRÉ, *in thèse* ANTONINI résumée)

W... Jos. 8 ans, diabète,

11 septembre 1924, reçoit pour la première fois, 20 unités Roussel, puis 40 unités ; le 12 et 13 septembre 80 unités.

Le 14 septembre, crises convulsives par hypoglycémie.

Le 5 octobre, œdème net de la région lombaire et des membres inférieurs. Du 8 au 11 octobre on change l'insuline Roussel contre l'endopancrine. A cette date, et en 4 jours l'enfant augmente de 1 k. 900. Le 12 on revient à l'insuline Roussel. Le 22 octobre l'œdème est de nouveau plus marqué. Le 26 octobre, à l'œdème s'adjoint une éruption scarlatiniforme des quatre membres, les bras, les avant-bras, les jambes, les cuisses sont couverts de larges placards finement granités, rouge vif, irréguliers dans leurs contours.

Le 27 l'érythème a disparu aussi rapidement qu'il était survenu.

Le 28, gros abcès de la fesse gauche et phénomènes cutanés très intenses. L'enfant est boursouflée par un œdème généralisé très important.

Sur ce fond d'œdème, l'érythème a reparu scarlatini-forme aux quatre membres. Il est rouge, plus sombre que lors de la première atteinte.

Le 29 l'état général est mauvais, l'érythème s'est généralisé plus ardent que la veille.

Le 30 et 31 on continue l'insuline Roussel, à cause de l'odeur acétonémique. Le 2 février injection sous cutanée ; réaction locale. Et il persiste une certaine bouffissure de la face, discrète et une légère infiltration des cuisses.

OBSERVATION XII

WILDER, BOOTHBY, BARBOKA, ADAMS, in *journal of the Metabolic Research, Morristown*. Nov. Déc. 1922 (résumée).

...Le malade n° 2 était resté 5 jours sans insuline, et reçut 30 unités d'iletin à 8 h. 10, suivies d'un léger repas. A 8 h. 15, il eut des nausées, son visage devint vultueux il eut des vomissements. Une douleur intense survint à l'épigastre, suivie de diarrhée et de sueurs profuses. Le

pouls, d'abord plein et fort, devint faible et petit. 100 gr. de jus d'orange furent administrés par la bouche. Vers 9 h. 10 tous les symptômes disparurent. Cette réaction fut attribuée à l'hypoglycémie, à cause de la cessation brusque des symptômes après l'administration du jus d'orange. Nous fûmes détrompés, toutefois, dès que le dosage du sucre sanguin nous parvint. Le sang prélevé à 8 h. 45 contenait 270 mgs de sucre par 100 cm³. A 10 heures une éruption modérée d'urticaire se développa autour du bras et, s'étendant un peu, à la face, montrant de toute évidence que la réaction était liée à l'hypoglycémie, mais à un effet protéinique.

OBSERVATION XIII

WILDER, BOOTHBY, BARBORKA, KITCHEN, ADAMS, *in the journal of the Metabolic Research, Morristown*, nov. déc 1922.

Une fillette de deux ans reçut de l'insuline à des doses mal calculées, mais sans réaction, du 23 septembre au 1^{er} octobre 1922. Suivit une période de 5 jours sans injections. L'insuline 5.000 fut alors commencée et, au 3^e jour, de l'urticaire généralisée surgit sur le corps entier, persistant tout le jour, et aggravée le lendemain par une petite dose. L'insuline fut interrompue temporairement mais une semaine plus tard, le 18 octobre, 0,5 cm³ d'ile-tin 5.025 produisit une réaction plus grave encore. Une éruption rouge généralisée apparut sur le corps 5 minutes après l'injection, accompagnée de rougeur des yeux et de bouffissure de la face. La respiration devint difficile, et le pouls rapide. L'éruption rouge céda bientôt la place à une éruption papuleuse prurigineuse. Le tableau était si alarmant que les parents retirèrent l'enfant de l'hôpital.

OBSERVATION XIV

GEYELIN, in the *Journal of the Metab. Research, Morristown*, nov., déc., 1922.

1°. Malade âgée de 2 ans. Diabète. Début du traitement insulinién 16 août 1922. Maladie du sérum du 6 au 8 septembre : urticaire et œdème.

2°. Malade âgée de 9 ans. Diabète. Début du traitement le 30 août 1922. Maladie du sérum : légers signes durant quelques heures, un jour seulement, le 4 septembre.

3°. Malade âgée de 9 ans. Diabète. Début du traitement 10 septembre 1922. Maladie du sérum : urticaire et certain degré d'œdème du 26 au 28 septembre, du 4 au 11 octobre, le 26 octobre.

La cuti montra une susceptibilité au lot d'insuline alors en cours d'emploi. La cuti avec les lots d'insuline suivants ne donna qu'une réaction légère.

Un essai fut fait de suspension de l'insuline dans le but de diminuer l'urticaire, mais le résultat fut le développement de symptômes de sévère acidose. Il fut nécessaire de désensibiliser chacun des deux malades 1 et 3 avec de petites doses d'insuline répétées à de fréquents intervalles et les malades sont devenus aptes à absorber des doses journalières d'insuline sans jamais plus présenter d'urticaire.

Analyse des faits cliniques

Reprenons ces observations, détachons-en les symptômes, séparons-les les uns des autres, et tenons compte de faits cités par divers auteurs : nous pourrons faire une étude clinique des phénomènes de sensibilisation à l'insuline. Pour des raisons purement analytiques, nous classerons de la façon suivante, ces réactions locales ou générales du type anaphylactique, apparaissant au cours du traitement insulinién.

RÉACTIONS LOCALES :

- douleurs;
- nodosités douloureuses;
- placards érythémateux;
- infiltrations œdémateuses, pseudo-phlegmoneuses;
- abcès stériles;
- zones de nécrose locale.

RÉACTIONS GÉNÉRALES :

- urticaire et prurit;
- érythèmes scarlatiniformes et morbilliformes;
- œdèmes;
- érythrodermie œdémateuse ortiée.
- état de shock.

I. — Les réactions locales

Elles peuvent débiter à un premier degré par des phénomènes purement subjectifs, au moins en apparence, consistant en une douleur intense au niveau de la piqûre. Puis, à un stade plus avancé, elles vont d'une simple nodosité sous-cutanée à des tuméfactions pseudo-phlegmoneuses ou érysipélateuses, mais sans suppuration et dans un troisième degré ce sont des abcès stériles, ou plus rarement production d'une zone nécrotique.

1° La douleur que nous mentionnons ici n'est pas une simple réaction inflammatoire qui pourrait être due à la pénétration par effraction du médicament, ou à son absorption. Elle est directement liée à un état de sensibilisation. Elle n'existe pas au début du traitement, ne survenant qu'après un temps plus ou moins long de traitement, obligeant à changer les lieux d'injection, comme dans des cas cités par Lawrence ou dans l'observation de Mauriac.

Cette douleur apparaît immédiatement et au cours même de l'injection, elle dure une dizaine de minutes ou plus. Elle peut être véritablement insupportable au point que le malade refuse de continuer le traitement, tel un cas cité par Allen et Sherrill, et dans le cas de Mauriac il fallut même renoncer à tout essai de désensibilisation.

2° Il est rare que cette douleur ne s'accompagne pas d'induration locale. Et dans ce cas alors, la région

injectée demeure plus longtemps sensible. La palpation, comme chez le malade de l'observation III (Professeur Cade) révèle une nodosité sous-cutanée, indurée, sensible, ne se résorbant qu'au bout de plusieurs jours.

3° Un degré de plus et sur ce nodule la peau rougit; il se produit une plaque érythémateuse d'étendue variable. Dans ce cas, la douleur est intense, lancinante, « stinging »; elle survient immédiatement après la piquûre, atteint d'emblée son maximum d'intensité. En une demi-heure environ se forme autour du lieu d'injection une zone rouge vif, d'aspect véritablement inflammatoire. Puis, c'est un placard rouge, douloureux, induré, empâtant une large portion de la région où a été pratiquée l'injection. Il donne au toucher la sensation d'une peau de chagrin, car il est en réalité formé par la cohérence de petits éléments ponctués et légèrement saillants. Un cas très net était celui de l'observation I (docteur Gaté).

Ce placard, infiltrant toute la région autour du point d'injection, peut très bien être limité; mais d'autres fois il prend un aspect plus accentué, érysipélateux, diffus et sans limites.

En général, il n'y a pas de phénomènes généraux accusés. C'est vers la deuxième heure que les phénomènes atteignent leur maximum d'intensité, puis la rougeur s'atténue, de même que la douleur, et soit en quelques heures, soit en quatre ou cinq jours, tout a disparu. Ces accidents se reproduisent à chaque piquûre. Ils peuvent arriver, étant donnée la répétition quotidienne des injections, à réaliser une infil-

tration massive alors même qu'on ne pratique pas les injections au même endroit, et ils sont un obstacle au traitement. Assez souvent, cependant, ces réactions diminuent graduellement d'importance et finissent par ne plus apparaître, tel un cas cité par Mills Sturtevant où les nodosités douloureuses durèrent six semaines et guérèrent spontanément, comme si, dit l'auteur, le malade avait été « désensibilisé ».

4° Que l'on ait une accentuation des phénomènes ci-dessus décrits et on aura des accidents en imposant pour un véritable phlegmon diffus du tissu cellululo-cutané. Le malade de l'observation III (Professeur Cade) avait présenté des nodules sous-cutanés durs et douloureux en novembre 1928. A partir de janvier 1929, un phénomène d'Arthus très passager et très localisé accompagnait certaines injections. A partir d'octobre 1929, il fait des réactions œdémateuses locales immédiates et prenant un véritable caractère phlegmoneux, à tel point qu'on est obligé d'inciser. Mais il ne s'écoule que de la sérosité. Notons dans ce cas, la chute de la fièvre et la disparition de toute réaction locale et générale, après l'incision chirurgicale, malgré la continuation du traitement insulinién.

5° Outre ces réactions phlegmoneuses avec sérosité seulement, peuvent se développer de véritables abcès stériles. Immédiatement après l'injection, le sujet accuse une douleur lancinante ; à son niveau se développe un érythème parfois prurigineux et au-dessous un noyau douloureux. En quelques heures se constitue une tuméfaction rouge violacée, d'as-

pect luisant, chaude et douleur spécialement accusée. Puis ces phénomènes aigus évoluent rapidement, le noyau induré se ramollit et on a l'aspect clinique d'un abcès chaud sous-cutané ou intramusculaire avec tuméfaction rouge, chaude, douloureuse et fluctuante. Ces abcès sont incisés généralement avant qu'ils ne s'évacuent vers l'extérieur, et l'examen du pus montre qu'il est absolument stérile. (Il ne saurait s'agir ici des abcès consécutifs à une piquûre dont l'asepsie est douteuse). Ils peuvent se reproduire après chaque injection et constituer un obstacle définitif. Dans l'observation VIII (Mauriac) il fallut en 15 jours inciser 18 abcès qui se reproduisaient avec des insulines de marques diverses : les insulines Roussel, Byla, Ambard et l'insuline personnelle de Mauriac. Mais d'autres fois ces accidents ne se reproduisent plus, soit spontanément, soit par des modifications thérapeutiques, comme si les sujets étaient désensibilisés.

Nous rapprocherons de ces accidents suppurés, les petites zones de nécrose locale qui ont été signalées après certaines injections d'insuline, notamment par Lawrence et par Lereboullet chez sa petite malade. Elles ont une dimension de 4 à 5 millimètres et à leur suite la reconstitution des tissus est assez lente.

II. — Les réactions générales

Elles ont été aussi souvent notées que les réactions locales. Ce sont surtout des réactions cutanées : urti-

caire, érythèmes de types divers, œdèmes, complexes érythèmes et œdèmes dans l'érythrodermie œdémateuse. Beaucoup plus rarement, on observe des phénomènes de shock graves, réalisant une véritable grande crise anaphylactique, mais il en a pourtant été rapporté quelques cas.

1° Les éruptions urticariennes ont été notées assez fréquemment et par presque tous les auteurs de nos observations.

Il arrive quelquefois qu'un sujet présente après des injections d'insuline un prurit généralisé et intense sans éruption ; ou bien celle-ci n'apparaît qu'après les piqûres suivantes ; c'est le cas du malade de l'observation II (Professeur Cade).

Ces réactions urticariennes surviennent à des dates variables à partir du début d'un traitement insulinaire. Il est rare de les voir survenir dès les premières piqûres, ce qui dénote bien, d'ailleurs, une période latente de sensibilisation. L'urticaire apparut après la 8^e piqûre dans l'observation I (Cade, Gaté et Ph. Barral) ; elle apparut au 21^e jour dans l'observation V (Lereboullet), au 55^e jour dans l'observation VI (Raynaud et Lacroix).

L'éruption serait séparée de la piqûre par une période latente, d'autant plus raccourcie que la sensibilisation du sujet est plus accentuée. Elle peut n'apparaître qu'une heure ou deux après la piqûre, ou, au contraire, être très précoce, 45 minutes après l'injection, dans l'observation IX (A. Bernard), une demi-heure (obs. V. Lereboullet), 15 minutes (obs. VII, Tuft), 10 minutes (obs. X, Engelberg).

L'éruption débute souvent au point d'injection, puis de là s'étend rapidement sur les régions environnantes, à plus ou moins grande distance. Mais cette localisation n'est pas toujours la règle. Elle peut apparaître d'abord à la face (obs. VII, Tuft), ou se généraliser si rapidement qu'on ne saurait dire par où elle a commencé.

Elle a les caractères de l'urticaire typique : papules larges, aplaties, roses ou rouges, se transformant par coalescence en larges plaques saillantes, blanches au centre, et rouges à la périphérie.

Il y a des formes légères, dans lesquelles seulement un petit nombre d'éléments se manifeste, et apparaissant généralement dans la région où sont pratiquées les injections ; ou bien des formes intenses avec rougeur diffuse de tout le tégument et prurit véritablement intolérable. Ces éléments éruptifs évoluent avec rapidité ; ils disparaissent presque aussi brusquement qu'ils étaient apparus. Dans l'observation VII, une poussée d'urticaire intense et généralisée apparut et disparut en une heure. Dans l'observation X (Engelberg), des éruptions disparaissent en un quart d'heure. Mais elles peuvent persister plusieurs heures, ne disparaître que très progressivement. Et comme elles sont récidivantes et déclenchées par les injections, une nouvelle éruption peut survenir avant que n'aient disparu les précédentes.

L'urticaire peut exister seule, être un unique symptôme ; beaucoup plus souvent elle n'est qu'un élément d'un tableau clinique plus ou moins complexe, où l'on trouve des œdèmes, des modifications ther-

miques, d'autres éruptions. Et c'est celles-ci que nous allons étudier maintenant.

2° Les érythèmes qui surviennent au cours d'un traitement insulinién ont été signalés tant en France qu'à l'Etranger par de nombreux auteurs : Allen et Sherrill, Bith, Rathery, Banting les notent. Dans nos observations, nous retrouvons des érythèmes scarlatiniformes (obs. V, Lereboullet, obs. XI, Debré) et des érythèmes morbilliformes (obs. II, Professeur Cade).

Les érythèmes apparaissent brusquement comme l'urticaire, dans l'heure qui suit l'injection. Ils sont généralement accompagnés de phénomènes généraux : un peu de réaction fébrile, abattement, anorexie. L'éruption débute soit au niveau des points d'injection (obs. V), soit aux points de pression, à la région dorsale, à la région fessière. Elle s'étend rapidement, comparable à l'urticaire, peut même gagner la face et se généraliser jusqu'à couvrir tout le corps. Les bras, les avant-bras, les jambes, les cuisses sont couverts de larges placards finement granités, rouge vif, irréguliers dans leur contour, plus accentués aux plis de flexion. Ces placards s'effacent à la pression du doigt, pour reparaitre aussitôt après. Cette éruption est habituellement fugace, elle disparaît avant même que la température ne soit revenue à la normale. On peut ne pas observer de desquamation ou en certains cas avoir une très fine desquamation (obs. V) qui n'est en rien comparable à celle des véritables fièvres scarlatines. Ces éruptions sont sujettes à récidiver, rythmées par les injections, coexistant avec d'autres symptômes.

Les érythèmes morbilliformes apparaissent après un prurit intense (obs. II, Cade, Gaté, Ph. Barra), couvrant des étendues variables, le thorax et l'abdomen dans le cas cité ci-dessus. Ce sont des taches couleur rose vif ou rouge, peu ou pas saillantes, à contours irréguliers, s'effaçant sous la pression du doigt.

Leur évolution est irrégulière, et rythmées par les piqûres, on observe des poussées successives. Elles sont d'ailleurs souvent mixtes avec d'autres modalités éruptives, réalisant des érythèmes polymorphes.

Toutes ces éruptions cutanées n'existent pas isolées les unes des autres. De l'urticaire aux érythèmes toute une gamme d'éruptions peut être réalisée sur le même malade, soit simultanément, soit successivement, constituant, avec l'œdème, l'érythrodermie œdémateuse insulinienne. Mais auparavant quelques mots des œdèmes :

3° L'existence d'œdèmes au cours de l'insulinothérapie a été signalée pour la première fois par L. Blum et Schwab, en 1923. Sur une série de plus de 50 diabétiques, ils observèrent une fois une infiltration tissulaire importante. Ils écrivent : « Les tissus de ces malades desséchés, s'imbibent fortement d'eau sous l'influence de l'insuline. Parfois, cette rétention d'eau peut aller jusqu'à la formation d'œdèmes, ce qui fut le cas de deux malades, où, dès le quatrième jour il y eut une infiltration aqueuse dans les parties déclives. » Ces œdèmes ont été signalés depuis par bon nombre d'auteurs français et dans nos observations

nous les retrouvons souvent. Ils n'apparaissent pas au début même du traitement. Dans l'observation III (Professeur Cade) on observa des œdèmes seulement après deux ans d'un traitement qui avait été par ailleurs interrompu à plusieurs reprises. Dans l'observation V, ce fut au 21^e jour, dans celles de Raynaud, de Tuft longtemps après et à la suite d'une période d'interruption du traitement.

Les caractères de ces œdèmes et leur degré de généralisation sont variables. Il s'agit tantôt d'un œdème localisé à la région de la piqûre et s'étendant au segment de membre correspondant (obs. III, Professeur Cade), ou localisés mais sans relation avec le lieu d'injection ; et il est frappant de les trouver souvent à la face, particulièrement aux paupières, aux lèvres, à la langue. Enfin, il est des œdèmes qui peuvent être véritablement généralisés (obs. V, Lereboullet).

Le degré d'infiltration tissulaire est variable. Cette infiltration peut ne se traduire que par une pâleur légère des téguments, un certain degré de bouffissure des paupières, ou empâtement de la région lombaire. A la balance, ils se traduisent par une augmentation de poids peu importante susceptible d'être confondue avec un accroissement de la faculté d'assimilation sous l'influence eutrophique de l'insuline.

Cette discrimination entre l'engraissement vrai et l'infiltration ne comporte aucune difficulté lorsque l'œdème est très marqué. C'est un œdème blanc, soit apyrétique, soit un peu fébrile lorsqu'il coexiste avec d'autres réactions insuliniennes (obs. III, Professeur Cade).

Quand il est intense et généralisé, les téguments sont pâles, boursoufflés. La figure est bouffie, les paupières tuméfiées, les creux sus et sous-claviculaires sont comblés, le dos du pied bombé, les membres élargis en gigots. Cet œdème est dur, tendu, très aisément déprimable en godet.

Enfin, un caractère très important de ces œdèmes c'est leur variabilité. Ils apparaissent brusquement, augmentent et diminuent très vite. Que l'on supprime l'insuline, et en très peu de temps ils disparaissent. Ils sont essentiellement déclenchés par les injections d'insuline.

4° L'érythrodermie œdémateuse ortiée insulinienne est un symptôme individualisé par Lereboullet, Lelong et Frossard. Il n'est qu'une synthèse sur un même malade de la plupart des symptômes que nous venons de décrire, réalisant une forme plus exceptionnelle et plus grave d'accidents cutanés.

Il est caractérisé par de l'œdème, des éruptions diverses, de l'érythrodermie desquamative, des phénomènes généraux assez graves, l'ensemble étant véritablement rythmé par les injections d'insuline.

La malade de Lereboullet supporte très bien pendant trois semaines ses piqûres d'insuline, soit du 26 février au 16 mars. Le 16 mars, après chaque piqûre, éruption généralisée d'urticaire. Puis 5 jours après, le 21 mars, état œdémateux généralisé et permanent qui disparaît quand on cesse l'insuline. Puis le 7 avril reprise de l'insuline : aussitôt reprise de l'urticaire et de l'œdème. Puis cessation de l'insuline,

cessation des symptômes. Reprise de l'insuline, essai de désensibilisation, changement de marque : rien n'y fait. Le 12 mai, au point d'injection, placard érysipéloïde, rouge vineux, dur, douloureux, empâtant la moitié de la région fessière. Le placard a un aspect inflammatoire ; il est chaud au toucher, véritablement pseudo-phlegmoneux. Cependant l'évolution ultérieure montre qu'il n'y a pas de suppuration. Il se renouvelle à chaque piqûre. On est obligé de varier les points injectés et à l'épaule une des réactions prend le type escarrotique.

En outre, toute la surface est couverte d'éruptions éphémères, rythmées par chaque piqûre, survenant sur un fond d'érythrodermie et d'œdème. Le fond érythro-œdémateux augmente de jour en jour. Ce qui frappe dès l'abord, c'est l'aspect rouge écarlate de tout le tégument : c'est un érythème généralisé qui s'efface à la pression du doigt et desquame très finement. De plus, la peau est infiltrée par un œdème également généralisé. Sur ce fond érythro-œdémateux se développent des éruptions de types variés, déclenchées après chaque piqûre : papules d'urticaire, disséminées sur tout le corps, fugaces mais réapparaissant en poussées successives, extrêmement prurigineuses, des éléments maculo-papuleux d'aspect rubéoliforme, des nappes scarlatiniformes et enfin quelques points purpuriques.

Tous ces symptômes sont liés aux injections d'insuline. Celles-ci interrompues, les phénomènes rétro-cèdent avec une extrême rapidité : l'urticaire, les éruptions diverses, les œdèmes, la fièvre tombent,

mais alors le diabète s'aggrave. Cependant, les plus petites doses d'insuline, 1 c. c. d'insuline diluée en 1/100, déclenchent des accidents cutanés.

5° Les accidents de shock sont heureusement très rares, et on ne les retrouve signalés que par très peu d'auteurs ; mais les observations de Raynaud et Lacroix, de Tuft, de Engelberg, de A. Bernard sont très nettes ; elles apportent des faits précis et permettent de décrire une grande crise d'anaphylaxie chez l'homme, comparable — qu'on nous le permette — aux accidents survenant lors d'une injection seconde de sérum chez des cobayes préparés par une première injection.

La date d'apparition de ces accidents est variable. Dans le cas de Raynaud, les accidents se déclenchèrent au 57^e jour du traitement, et comme celui-ci était effectué au domicile du malade, on peut supposer que le traitement ne fut peut-être pas fait avec toute la régularité voulue.

Dans le cas de Tuft, le malade avait subi une interruption dans le traitement d'avril 1926 à octobre 1927, soit seize mois. Dans le cas d'Engelberg, il y avait eu interruption de six semaines.

Ces accidents surviennent presque immédiatement après la piqure ; ce sont bien des « accidents du premier quart d'heure », décrits par M. Péhu et Durand. Ils pourraient être comparables à une crise nitritoïde. Dix minutes après l'injection, la malade de Raynaud éprouve une sensation de malaise général très prononcé, souffre de la tête, sa respiration est

courte, angoissée, accompagnée de constriction rétro-sternale ; elle est secouée par une toux quinteuse qui tend vainement à calmer des chatouillements pharyngés ; elle entend des bourdonnements, sa langue et sa face sont tuméfiées ; elle est rouge « rougeole », mais sans lésions urticariennes. Elle refuse toute alimentation et les phénomènes durent deux heures environ. Le lendemain, après la piqûre, les phénomènes sont encore plus accusés. Il y a en outre des vomissements, de la température à 38°5 ; les paupières sont œdématisées et ne peuvent s'ouvrir ; pendant quatre à cinq jours il persiste de l'œdème facial. Le traitement est interrompu un an. A la reprise du traitement, la première piqûre, pourtant prudente, de 1/4 de centimètre cube d'insuline crée dans les minutes qui suivent un état anxieux, rougeur légère de la face et quintes de toux. Les quatrième, cinquième, sixième jours, la piqûre est suivie de sensation de picotements généralisés des téguments avec rougeur légère, paupières bouffies, les points des injections précédentes sont plus particulièrement prurigineux, érythémateux et œdémateux. Puis, la septième injection déclenche, au bout de 10 minutes, des accidents dramatiques : la face est rouge, la bouffissure est énorme, déformant les joues, les paupières ; les mains et les pieds sont le siège de placards d'urticaire géants. En outre, il existe des lésions urticariennes nummulaires, fugaces et mobiles du tronc, un prurit généralisé ; la langue est elle-même œdémateuse, la voix éteinte ; une toux férine, quinteuse, incessante, s'accompagne d'une sensation d'an-

goisse respiratoire et d'une expectoration mousseuse abondante. La malade se plaint de céphalée. Enfin, des vomissements aqueux complètent ce tableau. La température est à 38°5. Cet état persiste deux heures puis s'atténue.

La malade de Engelberg également se sent brusquement fatiguée dix minutes après la piqure d'insuline intra-musculaire à l'épaule : malaise général, bouffées de chaleur ; elle s'étend, un prurit très intense, insupportable, est suivi d'une urticaire généralisée qui apparaît en quelques instants. Les lèvres, la langue s'œdément et en quelques minutes la malade ne peut plus parler. Le pouls devient filant, rapide, puis absolument incomptable : phénomènes de collapsus. Tout en étant complètement abattue, la malade est très agitée, s'assied puis s'étend, sans cesse: elle se débat véritablement. Elle a des vertiges, des nausées. Au bout d'une heure, les phénomènes s'atténuent, puis nouvelle phase de recrudescence. Trois heures après l'injection, l'agitation recommence, un prurit intense reparaît, une éruption ortiée apparaît et disparaît en un quart d'heure. Enfin, tout s'amende, la malade passe une nuit satisfaisante, son repos est interrompu seulement trois fois par le besoin d'aller à la selle. Les selles sont pâles, un peu aqueuses. Le lendemain, elle va bien, mais elle est toujours un peu blafarde et les paupières sont encore œdématiées. Au troisième jour, il n'y a plus aucune trace de cette maladie.

La malade de Tuft présenta également des malaises généraux avec nausées et vomissements, associés à une très forte poussée d'urticaire fugace et à

des œdèmes qui durèrent davantage. Les cas de A. Bernard présentèrent des phénomènes analogues : réactions vasomotrices, urticaire généralisée, œdème des paupières, pouls rapide, dyspnée ; rétrocession des phénomènes en une heure.

En somme, ces faits relèvent d'un syndrome général caractérisé par des troubles circulatoires (tachycardie, hypotension, lipothymie, tendances syncopeales), respiration (toux, dyspnée, expectoration mousseuse abondante), digestifs (vomissements, diarrhée), cutanés (érythèmes, urticaires fugaces, œdèmes), nerveux (grande agitation).

Ces crises durent en moyenne une heure, trois heures au maximum, peuvent présenter des alternatives d'accalmie et d'exacerbation.

Avec un degré de plus ou moins grande intensité, elles seraient susceptibles de se répéter chaque jour après les injections si celles-ci étaient continuées : dans le cas de Raynaud, il y eut légère crise le 55^e jour, une crise moyenne le 57^e jour, une très forte le 58^e jour, qui affola la malade et lui fit d'elle-même suspendre le traitement. Un an après, reprise du traitement insulinién, mais l'injection prudente de 1/4 de centimètre cube de la solution d'insuline n'évita pas un état anxieux avec rougeur de la face et quintes de toux ; les piqûres quotidiennes suivantes créèrent également des troubles et la septième injection déclencha en dix minutes un shock dramatique que nous avons déjà rapporté.

Nous allons maintenant essayer de poursuivre l'étude de ces faits par quelques investigations expérimentales.

Quelques données expérimentales

Dans tous les cas rapportés, il n'y a que peu ou pas mention de la nature des accidents cités. Nous ne connaissons à ce sujet que les études de Raynaud et Lacroix, de Tuft, à propos de leurs cas personnels. Antérieurement, la majorité des auteurs admettait que ces réactions, liées au traitement insulinién, étaient l'effet d'une sensibilisation aux impuretés de l'insuline, aux protéines du porc, du bœuf, du cheval, selon la provenance du pancréas utilisé pour la préparation, et pensait que le changement de préparation devait habituellement prévenir toute difficulté.

Cependant Campbell avait déjà signalé quelques cas de sensibilisation, même en utilisant les insulines les plus pures.

Raynaud et Lacroix étudiant leur cas ont ajouté aux critères cliniques des critères biologiques.

Ils ont obtenu sur leur malade une cuti-réaction fortement positive à l'insuline.

Puis, avec le sérum de leur malade, ils ont pratiqué la recherche de l'anaphylaxie passive, des précipitines et de la déviation du complément, dans le

double but de confirmer la nature anaphylactique des accidents et d'essayer de départager, ce qui appartenait en propre, à l'insuline, de ce qui pouvait revenir à des matières protéiques quelconques. Ils se sont adressés, pour cela, simultanément à l'insuline et à du sérum antitétanique. L'épreuve de l'anaphylaxie passive, soit après injection première d'antigène, soit après injection première de sérum de la malade, a été positive à l'insuline, négative au sérum antitétanique. L'épreuve de la déviation du complément leur a montré que l'insuline a un pouvoir anti-complémentaire très marqué, mais ils n'ont pas interprété le résultat dans l'ignorance où ils étaient de la valeur antigénique de l'insuline au taux de dilution utilisé.

Tuft, en 1928, à propos de son malade, fait une série de minutieuses et remarquables observations.

Environ 0 c. c. 02 des deux échantillons d'insuline utilisée par le malade avant les accidents (Insuline Lilly U 20 et Lilly U 40) furent injectés à l'avant-bras dans le derme. En dix minutes, une grande tache urticarienne avec prolongements et une zone environnante d'érythème se produisirent aux deux endroits. D'autres intradermo-réactions avec d'autres préparations commerciales, telles que Mulford U 20 et U 40, Stearn's U 40, Lilly U 40 spécialement préparée à partir d'un mélange de pancréas de bœuf et de porc, et une à partir de pancréas de bœuf seulement, furent toutes aussi positives. Il en fut de même avec une solution d'insuline spécialement purifiée. Simultanément des cuti avec le liquide utilisé pour

dissoudre l'insuline furent négatives. Par opposition, des cuti analogues, pratiquées avec des insulines commerciales, et celle spécialement purifiée, furent toutes négatives sur 10 sujets diabétiques non traités par l'insuline, 10 diabétiques traités par l'insuline et 20 sujets normaux. Enfin des cuti avec des extraits de protéines de bœuf et de porc préparées selon la méthode de Coca furent négatives chez le sujet tandis que des extraits de protéines de bœuf et de porc préparés selon la méthode de Coca donnèrent des réactions identiques à celles produites par l'insuline. Il semblerait que chez ce malade il y ait eu une sensibilité cutanée spéciale à la protéine de l'insuline elle-même.

La méthode de Praussnitz et Küstner fut pratiquée également. Cette méthode de l'hypersensibilité passive cutanée est simple. Le sérum du sujet sensibilisé est filtré à travers le filtre Berkefeld ou Zeitz. 1/10 de centimètre cube est injecté dans le derme à l'avant-bras de plusieurs sujets normaux. 24 heures après on injecte 2/10 de centimètre cube de la substance sensibilisante exactement au même endroit et en même temps en un endroit neuf qui servira de témoin. Si l'épreuve est positive, une papule urticarienne et érythémateuse doit apparaître en 10 à 30 minutes à l'endroit sensibilisé, tandis qu'il ne doit y avoir aucune trace de réaction au lieu de l'injection témoin. Cette épreuve fut pratiquée : 1/10 de centimètre cube de sérum du malade fut injecté dans le derme de deux sujets normaux. 24 heures après, 2/10 de centimètre cube de diverses préparations d'insuline prises

par le malade furent injectées. En 10 minutes, chaque endroit sensibilisé montra une réaction positive, tandis que les injections de contrôle étaient négatives. 24 heures plus tard, une réinjection d'insuline à ces endroits ne donna aucune réaction indiquant que la désensibilisation s'était faite. Comme contre-épreuve, des injections d'extrait de bœuf, de porc, ne donnèrent aucune réaction et 48 heures après l'injection d'insuline aux mêmes endroits fut chaque fois suivie d'une réaction positive montrant que la réaction est spécifique de l'insuline « per se ». Enfin, un des endroits sensibilisés fut injecté avec le liquide utilisé pour dissoudre la poudre d'insuline cristallisée : le résultat fut négatif. 24 heures après, au même endroit, l'insuline purifiée donna une réaction marquée, et 48 heures après, l'injection d'insuline commerciale ne fut suivie d'aucune réaction, indiquant que l'anticorps créé réagit aussi bien avec la protéine d'une insuline très purifiée qu'avec celle contenue dans les préparations commerciales.

Données personnelles

Sensibilisation des cobayes à l'insuline

A la suite de ces travaux, nous avons essayé, avec M. le Professeur Cade et le Docteur Ph. Barral, d'aborder le problème sous un angle purement expérimental, indépendant des faits cliniques. Notre travail a consisté à rechercher si on pouvait sensibiliser des cobayes avec des insulines commerciales à type purifié et non purifié, puis à rechercher, par des expériences de sensibilisation croisée avec des sérums

et des extraits pancréatiques, si la sensibilisation aux préparations d'insuline pouvait être due à l'insuline elle-même ou à d'autres produits de la préparation, en rapport avec la provenance des pancréas utilisés pour ces préparations.

Nos expériences ont surtout porté sur des cobayes, lesquels, à la suite des travaux de Besredka sur l'anaphylaxie, sont les animaux de choix.

Nous avons utilisé les produits suivants :

a) L'Iloglandol Roche (provenance pancréas de bœuf ; insuline de type purifié) ;

b) Sérum de bœuf, obtenu par décantation de sang de bœuf après coagulation, et conservé, en ampoules scellées, par chauffage au bain-marie à 56° pendant 1 h. 15, trois jours consécutifs ;

c) Emulsion glycérinée de pancréas de bœuf, préparée par broyage prolongé au mortier de pulpe de pancréas, puis mélangée à parties égales de glycérine et conservée, en ampoules scellées, par bain-marie à 56° pendant 1 h. 15, trois jours consécutifs ;

d) Insuloxyl Roussel (insuline de type incomplètement purifié).

Première série d'expériences

Le 30 janvier 1930, sept cobayes de poids moyen variant entre 225 et 300 grammes sont répartis en trois lots.

Trois cobayes : B 26, B 29, B 32, reçoivent en injection intrapéritonéale 2/10 de c. c. d'émulsion glycérinée de pancréas de bœuf.

Deux cobayes : B 38 et B 39 reçoivent en injection intrapéritonéale 1/10 de c. c. de sérum de bœuf.

Deux cobayes : B 51 et B 53 reçoivent en injection intrapéritonéale deux unités d'Iloglandol.

Les 8, 9 et 10 mars les cobayes sont trépanés sur la ligne bi-orbitaire en un point paramédian, après incision des parties molles ; puis par voie intra-durémérienne, à l'aide d'une seringue à aiguille courbe, ils reçoivent les produits et les doses suivants :

B 32 (pancréas) : 1/10 c. c. émulsion glycinée pancréas ; présentent au bout d'une minute prurit énergique du museau et des pattes ; mâchonnement, éternuement, dyspnée, toux ; poil hérissé. Emission d'urine. Choc de moyenne intensité.

B 29 (pancréas) : 2/10 c. c. émulsion pancréas ; au bout de deux minutes, agitation, prurit violent, éternuement. Choc léger.

B 26 (pancréas) : une unité Iloglandol ; se met à manger, se frotte un peu le museau, n'interrompt pas son repas et ne présente rien d'anormal, pendant une heure de surveillance. Pas de choc.

B 76 (témoin, sujet neuf) : 1/10 émulsion de pancréas ; rien d'anormal.

B 5 (témoin, sujet neuf) : 2 unités Iloglandol ; rien d'anormal.

B 39 (sérum) : 1/10 sérum de bœuf dilué au 1/10, soit 0 c. c. 01 ; mâchonnement, prurit, quelques contractions abdominales, choc moyen.

B 38 (sérum) : deux unités Iloglandol ; immobile pendant quelques instants, puis reprend l'état normal, mange ; pas de choc.

B 51 (Iloglandol) : une unité Iloglandol ; état normal, va et vient, mange, pas de choc.

En résumé, dans cette série d'expériences :

2 cobayes « préparés » à l'émulsion de pancréas ont été « déchainés » par ce même produit.

1 cobaye « préparé » à l'émulsion de pancréas n'a pas été « déchainé » par une injection d'Iloglandol.

1 cobaye « préparé » par l'Iloglandol n'a pas été « déchainé » par l'Iloglandol.

1 cobaye « préparé » par du sérum de bœuf a été « déchainé » par du sérum de bœuf.

1 cobaye « préparé » par du sérum de bœuf n'a pas été « déchainé » par de l'Iloglandol.

1 cobaye « préparé » par de l'Iloglandol n'a pas été « déchainé » par du sérum de bœuf.

Deuxième série

A la suite de ces résultats, nous avons entrepris une nouvelle série, où nous nous sommes proposé de préparer davantage les sujets, notamment vis-à-vis de l'Iloglandol.

Le 10 mars, le 12 mars et le 14 mars :

Les cobayes B 10, B 43, B 52, B 44, B 70, B 36 reçoivent 1/10 de c.c. sérum de bœuf en injection intrapéritonéale.

Les cobayes B 62, B 58, B 31, B 32, B 74, B 78 reçoivent 1/10 de c. c. d'émulsion glycinée de pancréas. B. 76 a reçu une première injection intradurémérienne, les deux autres intrapéritonéales.

Les cobayes B 45, B 77, B 56, B 42, B 79, B 12, B 28, B 25, B 23, B 24, reçoivent en injection intrapérito-

néale chaque fois 4 unités d'Iloglandol. B 5 a reçu 2 unités en intraduremérienne et deux fois 4 unités en intrapéritonéale. Ces cobayes sont remis chaque fois immédiatement dans leurs cages avec une abondante nourriture et ils supportent très bien ce traitement.

Les 10 11 et 12 avril, soit après une phase d'incubation de 30 jours environ, ils reçoivent par voie intraduremérienne (même technique que précédemment), les produits et les doses suivants :

B 10 (sérum) : 1/10 c. c. sérum au 1/10, soit 0 c. c. 01 ; prurit intense, agitation. Choc moyen.

B 43 (sérum) : 0 c. c. 03 sérum bœuf ; prurit violent, parésie du train postérieur. Choc moyen.

B 52 (sérum) : 0,01 sérum bœuf ; prurit, éternuement, poil hérissé, crise urinaire. Choc léger.

B 44 (sérum) : 1/10 c. c. pancréas ; prurit, contractions intestinales, agitation. Choc moyen.

B 70, B 72, B 36 (sérum) : reçoivent 2 unités Iloglandol ; il n'est pas constaté de fait anormal. Les cobayes vont et viennent comme d'habitude, grognent un peu au début, puis mangent. 30 minutes après l'injection d'Iloglandol, B 36 reçoit par le même orifice de trépanation 0 c. c. 1 de sérum de bœuf dilué au 1/10 dans eau distillée : presque instantanément, grand choc avec convulsions, roule sur le flanc, prurit très violent, paralysie, ne se redresse plus. Mort.

B 62, B 58, B 31, B 32, B 76 (pancréas) reçoivent par voie intraduremérienne 1/10 c. c. pancréas.

B 62, en 30 secondes, grande crise : fuit de tous côtés puis tombe brusquement sur le flanc. Poil hé-

rissé ; essaye de se redresser, roule de côté et d'autre. Yeux larmoyants, écume au museau, roule sur le dos, puis les quatre pattes en l'air, violents accès de prurit. Dyspnée intense. Puis régression progressive des phénomènes en une heure. On le remet dans sa cage. Le lendemain, mort. Autopsie : poumons œdémateux.

B 58 : démangeaisons pattes et museau. Urine trois fois en une demi-heure.

B 31 : à peine posé sur le sol, roule sur le dos, se débat en convulsions, poil hérissé, éternuements, contractions abdominales. Mort en 40 minutes. Autopsie : poumons œdémateux.

B 32 : aucun phénomène pathologique, va et vient, mange.

B 76 : présente du prurit, parésie train postérieur pendant 20 minutes.

B 74 (pancréas) : reçoit 0 c. c. 01 sérum de bœuf. Au bout de 10 minutes, prurit violent, parésie, roule sur le flanc, contractions abdominales. Mort en une heure environ.

B 78 et B 80 (pancréas) : reçoivent 2 unités Iloglandol. Rien d'anormal. Immobiles tous deux pendant quelques minutes, se mettent ensuite à manger.

30 minutes après, B 80 reçoit 1/10 c. c. préparation de pancréas par le même orifice de trépanation : cinq minutes après, éternuement, convulsions, choc qui rétrocede en une heure.

Les cobayes 45, 5, 77, 56, 42, 79, 12, 28, 25, 23 (Iloglandol) reçoivent, par injection intraduremérienne, 2 unités d'Iloglandol. Sur ces dix cobayes, cinq (les

n° 45, 5, 56, 12, 23) restent absolument normaux. Ils grognent, mais vont et viennent, mangent. Au bout de 30 minutes, le n° 23 reçoit 1/10 c. c. pancréas. Il reste normal, mange.

Mais les cinq autres de ce lot présentent les faits suivants :

B 77, aussitôt posé sur le sol, s'enfuit, agitation extrême, puis se ronge les pattes ou se frotte le museau avec énergie, roule sur le flanc, essaie de se redresser, contractions abdominales, urine deux fois en une demi-heure. Forte dyspnée. Ces phénomènes durent 40 minutes ; puis revient à un état normal progressivement.

B 42 présente un prurit intense, tourne en rond sur place. Trois éternuements.

B 79 présente également du prurit ; agitation, fuit de toutes parts, puis tombe, se redresse, roule à nouveau. Injection sous-cutanée de quelques gouttes d'adrénaline. Régression des phénomènes. Au bout d'une heure, aspect à peu près normal.

B 28 : prurit. Se frotte le museau avec les pattes, « comme s'il y avait quelque excitation désagréable ».

B 25 : aspect d'abord normal, puis poil hérissé, contractions abdominales, défèque et urine à plusieurs reprises.

B 24 (Iloglandol) reçoit 1/10 c. c. pancréas, va et vient, mange, rien d'anormal. 30 minutes après, deux unités Iloglandol : prurit, éternuements, poil hérissé, ne mange pas.

Dans cette série, les accidents anaphylactiques sont très nets avec l'émulsion glycinée de pancréas. Ils

sont très nets avec le sérum de bœuf, mais moins intenses qu'avec l'émulsion pancréatique.

Avec l'insuline purifiée, la moitié des sujets seulement a présenté des accidents de sensibilisation et encore ceux-ci, de façon générale, ont été moins intenses qu'avec les deux autres produits.

En outre, les sujets préparés au pancréas sont déchainés par le sérum, mais ne sont pas déchainés par l'Iloglandol. Les sujets préparés au sérum sont déchainés par le pancréas mais ne sont pas déchainés par l'Iloglandol. Un sujet préparé à l'Iloglandol n'a pas été déchainé par l'émulsion pancréatique.

Troisième série

Les 20 et 22 mars, les cobayes B 70, B 72, B 78, B 80, B 82 et B 90 reçoivent en injection intrapéritonéale 4 unités d'Insuloxyl (insuline de type non purifié).

Le 15 avril, par voie intraduremérienne, on leur injecte 2 unités d'Insuloxyl.

B 70 : prurit violent, parésie. Choc moyen.

B 72 et B 78 : présentent des convulsions et tout le tableau du grand choc anaphylactique. B 78 meurt.

B 80 : ne présente aucun phénomène anormal.

B 88 : prurit, poil hérissé, agitation puis crise, convulsion. Choc de forte intensité.

B 90 : parésie du train postérieur, éternuements pendant une demi-heure. Choc moyen.

Enfin, le même jour, nous reprenons quelques cobayes ayant déjà été sujets d'expérience et nous les

soumettons à de nouvelles injections intradurémériennes.

B 39 (sérum de bœuf intrapéritonéal le 30 janvier, sérum intradurémérien le 10 mars) : nouvelle trépanation 3 unités d'Iloglandol. Rien d'anormal. Une demi-heure après : 0 c. c. 01 sérum de bœuf. Léger choc avec prurit et mâchonnement.

B 51 (Iloglandol intrapéritonéal 30 janvier, Iloglandol intradurémérien 8 mars) : 3 unités Iloglandol. Rien d'anormal ; une demi-heure après, 0 c. c. 1 émulsion de pancréas. Rien d'anormal.

B 29 (pancréas le 30 janvier et le 10 mars) : 3 unités Iloglandol. Rien d'anormal. Une demi-heure après, 1/10 c. c. pancréas : choc de grande intensité avec prurit, convulsions, paralysie ; mort en 1 h. 1/4.

B 32 (pancréas le 30 janvier et le 8 mars) : 3 unités Iloglandol. Rien d'anormal. 40 minutes après, 1/10 c. c. émulsion pancréas : choc de grande intensité.

En résumé, sur six cobayes préparés à l'insuline incomplètement purifiée, cinq ont présenté des phénomènes anaphylactiques : deux de très grande intensité, un de grande intensité et deux de moyenne intensité.

Un cobaye préparé par le sérum n'a pas été déchaîné par l'Iloglandol et l'a été tout de suite après par le sérum. Deux cobayes préparés par le pancréas n'ont pas été déchaînés par l'Iloglandol, mais l'ont été tout de suite après par le pancréas. Un cobaye préparé par l'Iloglandol n'a été déchaîné ni par l'Iloglandol, ni par le pancréas.

Nous réunissons en un tableau l'ensemble de nos expériences. Nous indiquons :

Choc anaphylactique de très forte intensité	++++
» » » forte »	+++
» » » moyenne »	++
» » » légère »	+
Pas de choc anaphylactique	—
Emulsion glycinée de pancréas de bœuf	P
Sérum de bœuf	S
Iloglandol	I

Cobayes	I. prép ^{te}	Intervalle	Inj , déch.	Anaphylaxie
B 32	1 P	37 jours	P	++
B 29	1 P	37 jours	P	+
B 62	— P	30 jours	P	++++
B 58	— P	30 jours	P	+
B 31	— P	30 jours	P	++++
B 32	— P	30 jours	P	—
B 76	— P	30 jours	P	++
B 90	1 S	37 jours	S	++
B 10	3 S	30 jours	S	+
B 43	— S	30 jours	S	++
B 52	— S	30 jours	S	+
B 51	1 I	37 jours	I	—
B 45	3 I	30 jours	I	—
B 5	— I	30 jours	I	—
B 77	— I	30 jours	I	+++
B 56	— I	30 jours	I	—
B 42	— I	30 jours	I	++
B 79	— I	30 jours	I	++
B 12	— I	30 jours	I	—
B 28	— I	30 jours	I	+
B 25	— I	30 jours	I	+
B 23	— I	30 jours	I	—

Cobayes	I. préps	Intervalle	Inj., dech.	Anaphylaxie		
B 30	1 S	37 jours	I	—		
B 70	3 S	30 jours	I	—		
B 72	3 S	30 jours	I	—		
B 36	3 S	30 jours	I	— 30 min S	++++	
B 39	3 S	30 jours	I	— 30 min S	+++	
B 26	1 P	37 jours	I	—		
B 78	3 P	30 jours	I	—		
B 80	3 P	30 jours	I	— 30 min P	++++	
B 29	2 P	35 jours	I	— 30 min P	+++	
B 32	2 P	35 jours	I	— 40 min P	+++	
B 53	1 I	37 jours	S	—		
B 24	3 I	30 jours	P	— 30 min I	++	
B 51	2 I	35 jours	I	— 30 min P	—	

Pathogénie

Les faits cliniques que nous avons rapportés, et qui, d'ailleurs, ne constituent pas tous les accidents de l'insulinothérapie, sont caractérisés par leur apparition au bout d'un temps, en général, assez éloigné du début du traitement insulinién, par leur précocité et leur soudaineté habituelles après une injection d'insuline. Ces accidents locaux (nodules sous-cutanés, infiltrations œdémateuses, pseudo-phlegmoneuses, pseudo-érysipélateuses, abcès stériles, escarres) et généraux (urticaires, érythèmes divers, œdèmes, shock) appellent comme hypothèse la plus séduisante, pour expliquer leur mécanisme de production, l'anaphylaxie ou plus généralement la sensibilisation.

Il nous reste à discuter cette opinion pour pouvoir mieux la fortifier, surtout en ce qui concerne quelques points de détail, et à voir aussi quelle part nous devons faire jouer à d'autres mécanismes. Nous aborderons ensuite le problème de la nature de l'agent sensibilisant.

L'ensemble des faits que nous avons décrits n'est pas particulier à la médication insuliniénne; il se

rencontre dans la sérothérapie. Les réactions locales et les réactions générales analysées sont communes, et aux accidents de l'insulinothérapie, et à la maladie du sérum au cours de la sérumthérapie. L'urticaire accompagnée ou non d'œdème rappelle tellement au point de vue clinique la réaction sérique, que souvent les auteurs américains, pour désigner les crises urticariennes au cours de l'insulinothérapie, utilisent les termes de « serum sickness », de « protein sensitization ». Et Marfan a montré que la maladie du sérum était une sensibilisation protéinique, une sensibilisation aux albumines du sérum.

On ne peut aussi manquer de rapprocher les manifestations locales observées du « phénomène d'anaphylaxie locale d'Arthus », dont voici d'ailleurs la description, d'après Arthus :

« Après un certain nombre d'injections de sérum, chez un lapin, il se produit, après une nouvelle injection, une infiltration molle de toute la zone. Aux injections suivantes, l'infiltration se reproduit plus dure, œdémateuse, jusqu'à se transformer en altération profonde du tissu cellulaire sous-cutané, qui donne une masse épaissie, compacte, solide, blanche (masse absolument aseptique et qui n'est pas du pus). La peau qui recouvre l'empâtement devient rapidement rouge et il peut se produire une plaque de gangrène. »

A ces symptômes nous pouvons superposer les nodosités sous-cutanées, l'œdème local, la réaction pseudo-phlegmoneuse (obs. II, Prof. Cade), de laquelle il ne s'écoula que de la sérosité à l'incision. Les

abcès stériles signalés ne sont qu'une modalité réactionnelle et ils correspondent à une exsudation leucocytaire tout à fait analogue à l'exsudation séreuse.

En un détail, signalons que certains auteurs ayant observé des escarres au point d'injection, les avaient mises sur le compte de brûlures par le tricrésol utilisé au cours de la préparation de l'insuline. Cette explication ne semble pas devoir être générale. Si elles étaient l'effet d'une brûlure, elles devraient se reproduire en série, à chaque injection, et elles apparaîtraient tout autant dès le début du traitement. Dans le cas de Lereboullet (obs. V) l'une seule des réactions prit le type escarrotique et sa coexistence avec d'autres phénomènes généraux nous doit lui faire attribuer la même cause qu'aux autres accidents.

En ce qui concerne les réactions générales, n'avons nous pas, aussi, des critères cliniques d'un syndrome d'ordre anaphylactique, tel que l'a défini encore récemment Pasteur-Vallery-Radot : « une crise survenant chez un sujet sensibilisé à un antigène, lorsque le sujet est en contact avec l'antigène, même si cet antigène est en quantité infinitésimale. Cette crise dure un temps limité, ne laisse pas de séquelles. Elle réapparaît chaque fois que l'organisme est en contact dans les mêmes conditions avec l'antigène. Elle ne se produit pas chez d'autres sujets soumis aux mêmes conditions antigéniques. »

L'éclosion des accidents est brusque, explosive. En très peu de temps le corps se couvre d'éruptions, en très peu de temps se forme une bouffissure de la face

et le malade est pris de malaises généraux qu'il n'a pas seulement pu prévoir.

Ces accidents sont essentiellement rythmés par les injections. L'intensité devient de plus en plus forte quand on continue les injections, comme la malade de Raynaud (obs. VI) qui eut des accidents croissants de la première à la septième injection. Et, caractère important, cette intensité est indépendante de la dose injectée, survient aussi bien avec une très faible dose qu'avec de fortes doses (obs. V, obs. VII).

La disparition des accidents est rapide et se fait sans laisser de traces quand on supprime l'insuline (obs. I, obs. II, Cade, Gaté, Barral). Un argument spécial qu'on pourrait nous opposer est celui-ci : il n'y a pas identité dans le mode de production de ces accidents avec ceux produits dans les autres cas d'anaphylaxie expérimentale ou au cours de la sérothérapie. Nous voulons dire qu'il n'y a pas un intervalle de temps très grand entre les injections premières préparantes et les injections secondes ou déchaînantes. On dirait que l'organisme, comparable à un accumulateur, arrivé à une certaine limite, donne lieu à des phénomènes d'irritabilité. Notre intention n'est pas d'ailleurs d'entrer ici dans des définitions a priori sur les états d'hypersensibilité, d'intolérance, d'anaphylaxie. L'anaphylaxie humaine n'est pas exactement la même que l'anaphylaxie expérimentale; elle nécessite souvent une action répétée de l'antigène, comme y ont bien insisté MM. Widal, Abrami et Et. Brissaud. D'ailleurs les accidents apparaissent plus intenses, plus graves, lorsqu'il y a une phase de préparation, tels les cas de Tuft et de Engelberg (obs. VII, obs. X); mais signalons la similitude des accidents

qui survinrent chez la malade de l' obs. VI (Raynaud) à partir de la 55^e piqûre, alors qu'apparemment les piqûres avaient été pratiquées quotidiennement et celles qui apparurent lors de la reprise du traitement, après une longue interruption.

Enfin, certains faits depuis longtemps et encore discutés pour la maladie sérique, pour les accidents provoqués par la thérapeutique antisypilitique doivent l'être également ici. Il s'agit surtout de certains érythèmes (urticaire, exanthèmes rubéoliformes et scarlatiniformes).

Marfan, à propos de certains érythèmes de la maladie sérique, pensait qu'ils relevaient souvent d'une infection, d'autant plus que souvent ils sont accompagnés de fièvre, d'une gorge un peu rouge. Dans certains cas ce mécanisme peut intervenir, mais ce n'est qu'une question de diagnostic différentiel d'ailleurs, car l'éruption n'est pas alors fonction dépendante des injections. Ainsi la malade de Lereboullet (obs. V) eut une rougeole, mais elle avait eu auparavant des phénomènes cutanés tout à fait indépendants de sa rougeole, et celle-ci guérie, elle présenta de nouveaux accidents cutanés, véritablement rythmés par les piqûres, en sorte qu'il vaudrait mieux alors essayer de faire intervenir la pathogénie impliquée dans la théorie du biotropisme de Milian.

D'après Milian, un grand nombre, sinon la plupart des éruptions médicamenteuses, relève de ce qu'il désigne sous l'expression de « phénomènes biotropiques », c'est-à-dire l'effet produit par l'affinité des substances chimiques pour les microorganismes lors-

qu'elles stimulent leur vitalité au lieu de les détruire. Dans l'obs. V, la maladie insuliniennne a duré du 16 mars au 29 mai. Le 12 mai, toute la surface est couverte d'éruptions éphémères, polymorphes, rythmées par chaque piqûre, survenant sur un fond permanent d'érythrodermie et d'œdème. Les éruptions revêtent un maximum d'intensité deux heures après chaque piqûre. Ce sont des papules d'urticaire, des éléments rubéoliformes, de vastes nappes scarlatiniformes et quelques points purpuriques. Le 15 mai, on supprime l'insuline et « immédiatement » tous les phénomènes rétrocedent avec une extrême rapidité. En deux jours la température descend de 39° à 37°6, les érythèmes, l'urticaire, les œdèmes disparaissent. Il serait fort surprenant que ces différents éléments apparaissant et disparaissant ensemble fussent déclenchés par un mécanisme différent, les uns par le mécanisme de l'anaphylaxie, les autres par le mécanisme du biotropisme. Par rapprochement, Tzanck vient de publier une observation d'érythrodermie déclenchée au début d'un traitement arsénobenzolique. L'aspect de l'éruption fut successivement celui d'une rougeole, d'une scarlatine, d'une pyococcie eczématiforme. Bien qu'une cuti ait été négative, il écarte tout processus biotropique, et rattache cela aux faits « d'intolérance ». Nous écartons donc résolument le mécanisme du biotropisme.

La pathogénie des œdèmes insuliniens ne sera pas longuement discutée ici. Ceux que nous avons décrit sont tellement analogues aux œdèmes de la maladie sérique, tellement associés à d'autres

phénomènes (urticaire, etc...), qu'ils relèvent du même mécanisme, l'anaphylaxie. Naturellement nous ne disons pas que tous les œdèmes insuliniens sont d'origine anaphylactique; nous avançons seulement que beaucoup relèvent de ce mécanisme.

Blum (L.) et Schwab estimaient que dans la production des œdèmes insuliniens intervenait une action de l'insuline sur le métabolisme de l'eau; l'insuline provoque un enrichissement en glycogène aux dépens des graisses. Et chaque fois qu'un organe fait des réserves de glycogène il s'enrichit en eau. Dès que, par suite de la suppression de l'insuline, le trouble du métabolisme des hydrates de carbone, qui est à la base du diabète, reprend, le glycogène diminue et les tissus s'appauvrissent en eau. Ce mécanisme ne peut toujours être valable. En particulier, on a observé des cas de rétention hydrique chez des malades soumis à un traitement insulinién, mais non diabétiques. Enfin il nous semble que cela pourrait expliquer une augmentation générale de poids, mais non la production d'œdèmes proprement dits, soit localisés, soit généralisés, dans le tissu cellulo-grasieux sous-cutané, qu'on peut beaucoup plus facilement rapprocher des œdèmes du type Quincke ou des faits d'anaphylaxie chronique. Ce point de vue est en outre fortifié par l'étude de Widai, Abrami, A. Weill et Laudat sur la réfractométrie du sérum de diabétiques traités par l'insuline. Dans la grande majorité des cas ils ont observé que l'insuline détermine une dilution sanguine, véritable œdème du sang, remarquable par sa brusquerie d'apparition, son intensité et sa durée. Et

cette dilution se montre sans rapport nécessaire avec les effets de l'insuline sur la glycémie, la glycosurie et l'acétonurie. En somme, la rapidité d'apparition, la chute de l'indice réfractométrique du sérum signalée par Widal comme un des caractères importants de la crise hémoclasique, l'absence de parallélisme entre la dilution sanguine et la rétention totale de l'eau dans l'organisme, la rapidité de leur évolution, permettent d'interpréter ces œdèmes comme étant une manifestation d'un choc colloïdoclasique.

Pour ce qui concerne les accidents de shock signalés, on pourrait nous objecter qu'ils peuvent parfois n'être que des accidents d'hypoglycémie dus à la pénétration rapide sinon brutale de l'insuline dans le courant sanguin. Notamment, lorsque ces accidents surviennent un peu tardivement après l'injection, on pourrait bien hésiter; mais un examen attentif ne permet guère de confusion. Les accidents dits hypoglycémiques ne s'accompagnent pas d'urticaire, ni d'érythèmes, ni d'œdèmes; il y a aussi, en général, absence de troubles respiratoires et de modifications du pouls. Or les cas de l'obs. X, de l'obs. VII, de l'obs. VI formaient un complexe viscéral et cutané. En outre ces accidents de sensibilisation ont pu se reproduire avec des doses d'insuline impuissantes à perturber considérablement la glycémie (obs. VI).

On pourrait même se demander si, en certains cas, le problème ne pourrait pas être inversé. Les accidents, mis habituellement sur le compte de l'hypoglycémie, en dépendent-ils tous? Bien des accidents convulsifs signalés, ne s'accompagnent pas toujours

d'une chute parallèle de la glycémie. Guy Laroche fait remarquer à la suite de Rathery, Desgrez et Bierry, que la glycémie n'est pas le seul élément qui intervient dans le déclenchement de ces crises, au cours desquelles on a observé des modifications de la formule leucocytaire.

Nous avançons, à titre d'hypothèse, que, en certains cas, l'hypoglycémie pourrait être un élément qui favorise le shock, mais non la cause directe des accidents. Certains faits expérimentaux, mais qui demandent encore confirmation nous font tendre vers cette opinion, et pour ne pas nous éloigner trop de notre sujet, nous indiquerons que de deux séries de rats préparés au sérum de bœuf, l'une a reçu l'injection déchaînante deux heures après une injection préalable d'insuline, l'autre après une injection de sérum glucosé : les phénomènes de sensibilisation ont été nets seulement chez les sujets insulinisés.

Mais, nous limitant à notre sujet, après les critères cliniques, nous exposerons les critères biologiques qui aident à affirmer la nature anaphylactique des accidents observés.

Raynaud et Lacroix, Tuft, ont pratiqué sur leur malade des cuti-réactions qui ont été fortement positives à l'insuline. Nous avons pratiqué cette méthode sur un malade qui présentait des nodosités sous-cutanées douloureuses après chaque injection d'insuline : nos résultats ont été négatifs; mais on sait que souvent, quoique le sujet soit sensibilisé à un antigène, la cuti-réaction avec l'antigène est négative, parce qu'il n'existe pas, dans ces cas, d'hypersensibilité cutanée.

Le test de l'intradermo-réaction a donné les mêmes résultats que la cuti, chez la malade de Tuft.

Les épreuves de l'anaphylaxie passive, épreuve de la transmission locale de l'anticorps de l'homme à l'homme (méthode de Prausnitz-Küstner), épreuve de la transmission de l'anticorps de l'homme à l'animal, effectuées également par Raynaud et Lacroix et par Tuft ont montré que les sujets étaient bien sensibilisés à l'insuline. L'épreuve de la recherche des précipitines in vitro effectuée avec une rigoureuse méthode, leur ont également donné des résultats positifs.

Ces critères biologiques renforcent et confirment le diagnostic de sensibilisation ou d'anaphylaxie que nous avons déjà fondé sur les critères cliniques.

Nous allons donc à présent aborder l'étude de l'antigène :

Nature de l'antigène sensibilisant

En général lorsqu'on parle d'accident anaphylactique, on pense que l'agent causal est une substance albuminoïde. Il existe bien des cas de sensibilisation par des substances non albuminoïdes (antipyrine, novarsénobenzènes, cyanure de mercure, etc.); mais les phénomènes généraux d'anaphylaxie n'ont surtout été bien démontrés que pour des albuminoïdes. Le phénomène d'Arthus a été réalisé chez le lapin par des injections répétées sous-cutanées de sérum de cheval, c'est-à-dire par une substance renfermant des albumines étrangères. Dans les accidents post-sérothérapiques, ce sont les albumines du sérum qui ont été incriminées. Partant de ces considérations, on est presque

tenté, a priori, de penser que les accidents anaphylactiques au cours de l'insulinothérapie sont dus à des impuretés, à des albumines de l'espèce animale d'où provient l'insuline. A peu près tous les auteurs jusqu'ici ont admis cette hypothèse, sans s'efforcer de la vérifier et nous ne connaissons que les travaux de Raynaud et Lacroix et de Tuft qui aboutissent à une opinion différente.

Aborder cette question, c'est d'ailleurs soulever le double problème de la nature chimique de l'insuline d'une part, et d'autre part de la purification des insulines commerciales. Déjà, en 1922, Allen écrivait : « une question très importante pour l'avenir du traitement par l'insuline, désormais reste à débattre entre les chimistes. Si l'insuline elle-même n'est pas un antigène, il est hors de doute qu'elle peut avant longtemps être débarrassée de ses impuretés d'antigène et son injection durant un temps illimité pourra alors être faite sans dommage. Si d'autre part il peut être démontré que l'hormone est en quelque sorte liée inséparablement à une substance de caractère protéinique, les conséquences possibles de l'injection quelquefois des plus petites doses d'une substance antigène, injection journalière pendant un certain nombre d'années, doivent être regardées avec une certaine crainte. » Schaffer, au congrès des Sociétés de Biochimie de Toronto de décembre 1922, apportait le témoignage que l'insuline telle qu'elle est préparée habituellement par extraction du pancréas des mammifères est toujours en union chimique ou en une certaine association étroite avec une substance de caractère protéinique.

Depuis, on a obtenu quelques notions nouvelles. Si on s'adresse à une insuline très pure on constate qu'elle ne coagule pas par la chaleur et qu'elle est dialysable. Ce fait la rapprocherait d'une protéose et elle donne la réaction du biuret. Mais sa synthèse n'est pas encore faite et elle apparaît comme une molécule très complexe, suffisamment en tous cas pour avoir certaines des propriétés physiques des molécules albuminoïdes.

Le fait, pour certains malades, d'être sensibles à tel lot d'insuline et non à tel autre semble bien indiquer que les impuretés du produit jouent un rôle certain, sinon exclusif en ces cas. Et Mauriac fait bien ressortir cette façon de voir à propos de sa malade qui ne fit plus d'accidents lorsqu'on substitua l'insuline américaine aux insulines françaises. Ce qui renforce cette opinion, c'est aussi la notion que ces accidents anaphylactiques sont devenus moins fréquents au fur et à mesure qu'on s'est servi d'insulines de plus en plus purifiées.

Mais nous avons vu qu'il n'en existe pas moins encore des cas. Et, à l'opposé du cas de Mauriac, nous citerons ceux où les accidents se reproduisent quelle que soit la marque d'insuline utilisée. Ainsi MM. A. Cade, J. Gaté et Ph. Barral pensent qu'on ne peut toujours mettre en cause la qualité de l'insuline car le malade de l'observation III, du jour où il a présenté la première réaction locale d'anaphylaxie a essayé successivement trois variétés d'insulines françaises et une d'origine étrangère sans avoir l'impression que les réactions soient plus fréquentes ou plus rares.

De même, dans les observations de Bernard, de Debré, de Tuft, plusieurs insulines furent essayées qui toutes donnèrent des accidents.

Mais c'est surtout avec des éléments expérimentaux que l'on pourra se faire une idée sur le degré de spécificité de ces réactions de type anaphylactique.

L'étude de Raynaud et Lacroix fournit déjà quelques bases puisqu'ils ont opéré comparativement avec l'insuline provenant de pancréas de cheval et du sérum antitétanique provenant du sang de cheval : leurs résultats, déjà exposés, permettent de penser que chez leur malade il s'agit de phénomènes de sensibilisation dus à la nature intime de l'insuline et non à des albumines étrangères.

L. Tuft aboutit à la même conclusion. Contrairement à ce qu'il pensait de prime abord, la sensibilisation n'est pas due, pour l'un de ses malades, à de l'albumine du pancréas introduite comme impureté, mais bien à l'insuline elle-même, et tout à fait indépendamment de sa provenance biologique. Et cette opinion est étayée sur le fait que les cuti-réactions, sur son malade, ont été positives avec des insulines provenant de pancréas de bœuf, de pancréas de porc, avec des insulines spécialement purifiées, tandis que des cuti-réactions effectuées en même temps avec des préparations d'albumine de porc et de bœuf étaient négatives. L'épreuve de Praussnitz-Küstner donnait également les mêmes résultats.

Et nous arrivons, consécutivement à ces faits, à la discussion de nos expériences personnelles. Cette discussion sera facile et rapide en se reportant aux ta-

bleaux où nous avons groupé et schématisé nos expériences et leurs résultats.

La sensibilisation des cobayes à l'émulsion glycinée de pancréas et de sérum de bœuf a été très facile, de même avec l'insuline impure. Les phénomènes de shock ont été très nets. Ils ont été au maximum avec l'émulsion de pancréas : sur 7 cobayes, 2 sont morts à la suite de la crise, 2 ont eu un shock moyen, 2 un shock léger et 1 un résultat négatif. Avec le sérum, les phénomènes ont apparu avec une moindre intensité. Peut-être intervient-il une question de quantité ou est-ce une question de qualité, de complexité de l'antigène ? Il est difficile de résoudre cette question, car des mesures dans ce domaine ne peuvent guère s'établir. Avec l'insuline purifiée (iloglandol) les résultats de sensibilisation sont minimes si on les compare aux précédents : sur 11 cobayes préparés, nous avons eu 6 résultats négatifs et 5 résultats positifs ; sur ces 5 derniers, 1 choc de forte intensité, 2 chocs moyens et 2 chocs légers.

Là encore, sont-ce les doses préparantes insuffisantes ou bien est-ce que l'antigène est véritablement peu sensibilisant ? Dix de ces cobayes ont reçu trois doses préparantes en six jours de 4 unités d'insuline, soit 12 unités en tout. Il n'est pas possible de dire si cela correspond à une forte dose sensibilisante. En comparant avec les résultats par le sérum et par le pancréas, on pourrait penser que ces différences d'intensité de sensibilisation sont dépendantes de la complexité de l'antigène. Il est à penser que notre émulsion glycinée est un produit plus complexe que le

sérum et le sérum est probablement plus complexe que l'insuline purifiée. Il n'en résulte pas moins que des cobayes ont présenté des phénomènes de sensibilisation indiscutable avec cette insuline.

D'autre part 3 cobayes préparés au sérum n'ont donné aucun phénomène d'anaphylaxie quand on leur a injecté dans les mêmes conditions d'expérience une injection dite déchaînante d'insuline. Deux autres cobayes, préparés de même façon, qui n'ont pas réagi à l'insuline, ont fortement réagi quand on leur a fait 30 minutes après une injection déchaînante de sérum : il semble résulter de là qu'il ne se trouve dans l'insuline purifiée aucun antigène analogue à ceux contenus dans le sérum.

Cinq cobayes préparés à l'émulsion pancréatique n'ont présenté aucune réaction anaphylactique lors d'une injection seconde d'insuline purifiée; mais trois de ces cobayes ayant reçu, 30 minutes après une injection d'émulsion de pancréas, ont tous trois été fortement anaphylactisés. Là encore il semble qu'on puisse dire : l'insuline purifiée ne renferme aucun antigène ressemblant à ceux contenus dans l'émulsion pancréatique.

Ces deux sortes d'expériences ont été effectuées à partir des idées suivantes : si l'insuline renferme comme impuretés des protéines du sérum ou du pancréas, elle n'en renferme, malgré tout, qu'une faible proportion et on doit pouvoir la mettre en évidence, en s'en servant pour une injection seconde, qui exige toujours des quantités minimales d'antigène, par rapport aux doses préparantes. Mais nous avons essayé

aussi les expériences en sens inverse, en utilisant l'insuline comme agent préparant et le sérum ou l'émulsion pancréatique comme agents déchainants. Ainsi un cobaye préparé à l'insuline purifiée n'a donné lieu à aucune réaction après une injection seconde de sérum. Un cobaye préparé à l'insuline n'a donné lieu à aucune réaction après une injection « seconde » d'émulsion pancréatique; par contre il a fortement réagi à une injection d'insuline pratiquée trente minutes après la précédente.

Pouvons-nous déduire de là que aucun des antigènes du sérum de bœuf et de l'émulsion glycinée de pancréas ne paraissent se retrouver dans la préparation d'insuline type purifié ?

En résumé, on peut obtenir expérimentalement des phénomènes de sensibilisation avec une préparation d'insuline. Ces phénomènes ont une moindre fréquence et une moindre intensité que ceux créés avec une émulsion glycinée de pancréas, ou avec du sérum ou avec une insuline incomplètement purifiée de propos délibéré. Nous n'avons jamais obtenu de phénomènes anaphylactiques par les couples sérum-insuline, pancréas-insuline, ou insuline-sérum et insuline-pancréas; c'est-à-dire que l'insuline paraît être en elle-même un antigène différent des antigènes des albumines sériques ou des albumines pancréatiques.

Réunissant alors les différents arguments cliniques et expérimentaux nous dirons : Les divers accidents de sensibilisation survenant au cours de l'insulinothérapie peuvent être dus, en certaines circonstances, à des impuretés (albumines étrangères) des prépara-

tions commerciales d'insuline; mais il est des cas où, certainement, la sensibilisation est créée par l'insuline elle-même.

Pouvons-nous néanmoins placer ces derniers cas dans le cadre de l'anaphylaxie? Si l'on admet que celle-ci est liée à une protéine on doit répondre négativement. Et d'autre part la sensibilisation se produit en général peu à peu, et se trouve très différente de celle réalisée dans les expériences cruciales de Ch. Richet et Portier. Devrions-nous donc parler simplement d'intolérance? En fait, à l'heure actuelle, on a élargi considérablement le cadre de l'anaphylaxie, et jusqu'à nouvel ordre il paraît plausible d'y faire rentrer même les derniers faits que nous venons de signaler. Néanmoins nous avons préféré donner à notre thèse un titre inattaquable : Accidents de sensibilisation à l'insuline.

Diagnostic clinique

Il est chose facile. Les réactions locales doivent être distinguées des abcès consécutifs à une piqûre d'asepsie douteuse. Mais dans ce cas les phénomènes n'ont pas un début brusque ni précoce après l'injection. Les réactions inflammatoires, chaleur, tumeur, douleur, ne surviennent guère avant le lendemain. Au contraire dans le cas de sensibilisation la douleur apparaît souvent même au cours de l'injection. On peut seulement être embarrassé lorsque des piqûres ont été répétées pendant plusieurs jours consécutifs au même niveau. Ce qui tranche la question, c'est qu'après un premier accident, ayant changé de région, ayant redoublé les soins d'asepsie, on a malgré tout reproduction de phénomènes analogues. Ajoutons que lorsque ces accidents aboutissent à la suppuration, l'examen du pus révèle que celui-ci est stérile.

La constatation d'une urticaire, déclenchée après chaque injection d'insuline, apparaît, de cette façon, tellement liée à celle-ci qu'on ne peut manquer d'établir la relation de cause à effet.

Les érythèmes de types divers peuvent donner lieu

à quelque hésitation, surtout quand ils s'accompagnent d'une forte température avec gorge rouge et même angine grave. Le diagnostic avec une rougeole ou une scarlatine peut être délicat. On fera intervenir la notion de contagion, de période d'incubation, de période d'invasion et on fera une analyse minutieuse du syndrome clinique : précocité de l'apparition après la piqûre, début très fréquent au niveau du lieu d'injection, exacerbation par les piqûres suivantes, caractère polymorphe de l'éruption comportant des éléments urticariens, scarlatiniformes, rubéoliformes, soit simultanés, soit successifs, durée de l'éruption ordinairement fugace, caractère de périodicité rythmée sur les piqûres, disparition rapide lors de la suppression du médicament. Avec ces éléments on devra avoir une opinion non hésitante.

L'œdème bien accusé, brusque dans son apparition, variable dans son intensité d'un jour à l'autre, et souvent dans la même journée, capricieux dans son évolution, mais rythmé malgré tout sur les injections d'insuline, sa coexistence habituelle avec des éruptions cutanées, ne donne pas lieu à de grandes difficultés pour en établir la cause. Seulement, certains œdèmes persistants à allure chronique exerceront la sagacité du clinicien qui devra au préalable embrasser toute la complexe pathogénie des œdèmes avant d'en faire une assimilation aux œdèmes du type Quincke et d'en établir la véritable nature : phénomène d'anaphylaxie chronique par sensibilisation insuliniennne.

Les accidents de shock, accidents du premier quart

d'heure, ne peuvent se confondre avec les accidents hypoglycémiques; ceux-ci peuvent épouser un tableau analogue, mais habituellement on pourra les éliminer parce qu'ils ne comportent pas de réactions cutanées ni oedémateuses. On songera plus rapidement à la possibilité d'accidents anaphylactiques si on a la notion que le malade a eu des interruptions de traitement insulinién; cela n'empêchera pas, à une première crise, d'être très circonspect, et au besoin, d'administrer du glucose et du jus d'orange, qui, nécessaires pour combattre l'hypoglycémie, ne sauraient aggraver des accidents anaphylactiques.

Dans les cas où on le pourra, on raffermira le diagnostic clinique de l'anaphylaxie à l'insuline par des épreuves biologiques : cuti-réaction, anaphylaxie passive du cobaye, épreuve de Prausnitz-Küstner, épreuve des précipitines. De ces épreuves les plus pratiques sont la cuti-réaction et l'anaphylaxie passive du cobaye, mais on n'oubliera pas que leur résultat, même négatif — tout comme une réaction de Wassermann pour la syphilis — ne peut infirmer un diagnostic déjà fondé sur les critères cliniques.

Un dernier critère pourra appuyer ce diagnostic : c'est l'argument thérapeutique : la suppression de l'antigène, ou une désensibilisation spécifique doivent amener la cessation des crises.

Pronostic

Deux éléments sont à considérer pour le pronostic : la gravité en soi des accidents de sensibilisation ; la gêne que constituent ces accidents pour la poursuite du traitement.

Exceptionnellement les accidents de sensibilisation sont véritablement dangereux par eux-mêmes. Les malades des observations VI (Raynaud et Lacroix) et X (Engelberg) ont présenté des accidents impressionnants, dramatiques même. Si on n'a jamais constaté d'issue fatale à la suite de telles crises, du moins a-t-on le droit d'hésiter à poursuivre, en face de pareils faits, le traitement insulinié.

D'autres fois, sans présenter un degré de gravité aussi alarmant, ils sont (obs. III Cade, obs. VIII Mauriac, obs. VII Tuft) cependant un ennui assez sérieux, qui détermine le malade à refuser le traitement ou même le médecin à l'interrompre. Et, comme dans l'obs. V (Lereboullet) on peut être pris par le dilemme : ou suspendre l'insuline et voir s'aggraver le diabète, ou continuer l'insuline et avoir des accidents d'intolérance tout aussi fâcheux.

Mais, beaucoup plus souvent, et heureusement, il ne s'agit que de réactions légères soit locales (douleurs, nodosités), soit générales (prurit, urticaire, bouffissure) sur lesquelles on pourrait au besoin passer. Et d'autre part quand ces accidents surviennent, ils disparaissent assez fréquemment, soit spontanément au bout d'un temps variable, soit sous l'influence d'un traitement, que nous exposerons tout à l'heure, et dont le degré d'efficacité est à son tour un élément de pronostic : il sera moins ennuyeux, en tout cas, d'avoir des accidents qui disparaissent par un changement de préparation d'insuline, que des accidents qui nécessitent l'utilisation des méthodes désensibilisantes.

Conclusion : A la suite de ces éléments de diagnostic et de pronostic nous tenons à faire ressortir les faits essentiels suivants :

Les accidents de sensibilisation à l'insuline sont très rares ; ils sont bénins en général ; un haut degré de gravité est exceptionnel. On peut beaucoup sur eux par une thérapeutique d'antianaphylaxie. Leur crainte ne saurait constituer en aucun cas une contre-indication du traitement insulinien.

Traitement

Il découle et des observations que nous avons rapportées et de leur interprétation. Notre but ne sera pas de décrire en détail les méthodes antianaphylactiques.

Les premiers auteurs qui constatèrent des accidents au début de la thérapeutique de l'insuline, tel Banting, insistèrent sur l'intérêt qu'il y a à protéger la peau du diabétique contre le plus petit traumatisme possible, en employant de fines aiguilles et des préparations d'insuline concentrées, actives sous un faible volume, et sur la nécessité chez les diabétiques, plus que chez tout autre malade d'une asepsie rigoureuse. Mais là ne pouvait être l'essentiel du traitement des accidents de sensibilisation.

D'autres auteurs ont indiqué la nécessité de changer de préparation d'insuline, lorsque celle habituellement utilisée donne lieu à des réactions. Toutes les marques d'insuline ont donné lieu à des accidents, et il serait injuste de condamner comme le fait bien remarquer Lawrence, telle ou telle marque d'insuline parce qu'elle a produit, sur un malade, des accidents

de sensibilisation. Il faut tenir compte du facteur personnel qui a une grosse importance, en matière d'anaphylaxie, et par conséquent, des variations individuelles de susceptibilité à un même produit. Donc le seul fait de changer d'insuline, et notamment d'utiliser une insuline provenant d'une espèce animale différente permettra parfois d'obtenir le résultat désiré. Dans l'observation VIII (Mauriac), trois variétés avaient été essayées et ce n'est qu'à la quatrième qu'on obtint toute satisfaction.

Pour éviter des tâtonnements on pourrait pratiquer des cutiréactions avec divers lots d'insuline et essayer spécialement les préparations qui ont fourni des cuti négatives.

Mais dans d'autres cas — ceux dépendant d'une sensibilisation à l'insuline et non aux albumines étrangères — ce simple changement de préparation n'aura pas réussi (Obs. III. Prof. Cade) : on s'inspirera alors des méthodes générales de désensibilisation habituellement employées en clinique.

Geyelin a obtenu (Obs. XIV), des résultats parfaits en désensibilisant certains de ses malades avec de petites doses d'insuline répétées à de fréquents intervalles. D'autres auteurs ont opéré en faisant des dilutions d'insuline. Ces procédés relèvent de la *skeptophylaxie* et la méthode type est celle de Besredka : elle consiste à injecter toutes les demi-heures ou toutes les heures des doses progressivement croissantes d'insuline en commençant par un centième de la dose habituelle. Après trois ou quatre injections préparantes on pratique l'injection à la dose habituelle. Cette

méthode donne d'excellents résultats ; mais parfois, chez des sujets ayant une hypersensibilité très accusée on peut encore avoir des réactions et c'est ce qui est arrivé dans l'observation VI (Raynaud et Lacroix).

Parmi d'autres procédés nous signalerons que A. Bernard (Obs. IX) a eu de bons résultats en administrant du chlorure de calcium (0 gr. 50 à 4 gr.) par voie buccale, associé ou non à la peptone de Witte (0 gr. 50) une heure avant les injections.

Nous attirerons en dernier lieu l'attention sur l'observation III (A. Cade, J. Gaté et Ph. Barral) : après l'incision d'un œdème phlegmoneux il y eut disparition définitive aussi bien de toute réaction locale que de toute réaction générale. Ce fait nous semble à rapprocher des résultats favorables obtenus par la saignée dans certains cas d'asthmes et certains cas d'urticaire d'origine anaphylactique. (Pasteur, Valléry-Radot, Blamoutier et Isaac; Rodet). Et cette action s'expliquerait probablement par les modifications humorales consécutives à l'écoulement de sérosité dans un cas, ou à la saignée dans les autres cas.

Conclusions

I. — Au cours du traitement insulinién peuvent apparaître des accidents de sensibilisation.

Ces accidents sont de deux ordres :

Réactions locales : nodosités douloureuses, infiltrations œdémateuses, parfois même pseudo-phlegmoneuses, abcès stériles.

Réactions générales : urticaire, érythèmes scarlatiformes et morbilliformes, œdèmes, érythrodermie œdémateuse insuliniénne (Lereboullet, Lelong, Frossard), phénomènes de shock.

II. — Dans certains cas, les sujets ne présentent des réactions que pour une ou plusieurs préparations d'insuline. Mais, dans d'autres cas, le changement, même répété, de préparation ne suffit pas à éviter la réapparition des accidents.

III. — Expérimentalement nous avons obtenu, sur des cobayes, des phénomènes d'anaphylaxie, avec de l'insuline de type purifié. Ces phénomènes d'anaphylaxie sont moins fréquents et moins intenses, comparés à ceux obtenus avec du sérum, ou une émulsion glycérinée de pancréas provenant de la même espèce animale, ou avec une insuline de type non purifié.

Des essais d'anaphylaxie croisée entre l'insuline purifiée d'une part et l'émulsion de pancréas ou le sérum de la même espèce animale d'autre part ont constamment été négatifs.

Indépendamment d'une sensibilisation à des albumines de l'espèce animale servant à la préparation de l'insuline, il semble donc pouvoir exister une sensibilisation à l'insuline elle-même, sans préjuger de la nature chimique de celle-ci

IV. — Les accidents cliniques de sensibilisation sont très rares; ils ne doivent pas entrer en ligne de compte lorsqu'il s'agit de poser les indications d'un traitement insulinién. Il est seulement utile de connaître l'éventualité de leur apparition, et la gravité qu'ils peuvent exceptionnellement prendre chez certains malades.

V. — Lorsqu'ils apparaîtront, on évitera autant que possible l'interruption temporaire, et *a fortiori* définitive, de la médication insuliniennne, si elle est indispensable ou même simplement utile, en changeant de préparation d'insuline, ou, si ce procédé est insuffisant, en instituant des méthodes de désensibilisation.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, CADE.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 8 Novembre 1930.

LE RECTEUR PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- ACHARD et S. BLOCH. — Diabète avec coma guéri par l'insuline; accidents d'anaphylaxie et pyohémie consécutive. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 24 juillet 1924, p. 1211.
- ALLEN et SHERRILL. — Incidental difficulties of Insulin administration. *Journal of the metabolic Research*, Morristown, nov.-déc. 1922, p. 937.
- ANTONINI. — Les réactions cutanées de l'insuline. *Thèse Paris*, juillet 1925.
- ARLOING et J. COURMONT (cités par P. Courmont). — Précis de pathologie générale, p. 191.
- ARTHUS. — De l'anaphylaxie à l'immunité.
- BANTING, CAMPBELL et FLETCHERS. — Résultats obtenus avec l'insuline dans le traitement du diabète sucré. *British Medical Journal*, 6 janvier 1923.
- BANTING, CAMPBELL et FLETCHERS. — *Journal of the Metabolic Research*, Morristown, nov.-déc. 1922, p. 550 et suivantes.
- BAUDOUIN. — L'insuline: Historique, modes de préparation, modes de titrage. *Journal Médical Français*, sept. 1923.
- BERNARD (A.). — Sur l'intolérance à l'insuline et son traitement. *Journal des Sciences Médicales de Lille*, t. XIV, n° 32, 7 août 1927.

- BERNARD et BIANCANI. — Considérations sur la pathogénie des œdèmes. *La Presse Médicale*, 21 juillet 1923.
- BESREDKA. — Anaphylaxie, in *Traité de physiologie normale et pathologique*, t. VII, p. 427.
- BITH. — Conception actuelle de la pathogénie du diabète et des glycosuries et de leur traitement. *Le Concours Médical*, 21 mai 1924.
- BLUM (L.) et SCHWAB. — Le traitement du diabète sucré par l'insuline. *Presse Médicale*, 21 juillet 1923.
- BROCQ. — *Traité de dermatologie*.
- CADE (A.), GATÉ (J.) et BARRAL (Ph.). — Accidents anaphylactiques au cours du traitement par l'insuline. *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, n° 1, janvier 1930.
- CHABANNIER* (H.), LEBERT, LOBO-ONEIL, LUMIÈRE (F.). — Du rôle du degré de purification des préparations insuliniques dans la détermination des accidents hypoglycémiques. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1927, séance du 31 mai.
- COCA (A.-F.) et MILFORD (E.). — *Journal Immun.*, 1925, 10, p. 555.
- COURMONT (J.) et CORDIER (V.). — Anaphylaxie grave par deux cures sérothérapiques à deux ans d'intervalle. *Lyon Médical*, 1910, p. 957-971.
- DRABKIN (D.-L.) et EDWARDS (J.-S.). — The production of anhydremia with insulin. *The American Journal of Physiology*, t. 70, 1924, p. 273.
- DELEZENNE, HALLION et Mlle LEDEBT. — Données expérimentales sur l'action de l'insuline et leur signification. *Académie de Médecine*, 3 octobre 1923.
- ELLIOTT, JOSLIN, GRAY (H.) et HOWARD F. ROOT. — *Journal of the Metabolic Research*, Morristown, nov.-déc. 1922, p. 667 et 677.
- ENGELBERG (Josef). — Ein fall von insulin anaphylaxie. *Medizin. Klin.*, 1927, p. 212.

- FISHER (N.-F.). — Preparation of insulin. *American Journal of Physiology*, sept. 1923.
- FLORENCE (G.) et ENSELME (J.). — Chimie des principes hypoglycémiants. *Journ. Med. de Lyon*, 5 sept. 1927.
- FOSHAY. — Insulin reactions and hypoglycemia. *Am. J. Physiology*, juillet 1925, p. 470.
- FOSHAY. — Insulin reactions. *Arch. Int. Méd.*, nov. 1927, p. 661.
- GATÉ. — Intolérance successive aux novarsénobenzènes, au bismuth, puis au mercure et caractérisée par des manifestations identiques. *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 17 mai 1927. *Lyon Médical*, 15 octobre 1927.
- GARRELON et SANTENOISE. — Action de l'insuline sur le parasymphatique. *Soc. de Biologie*, 16 févr. 1924.
- GEYELIN (R.). — Clinical studies on insulin. *Journal of the Metabolic Research Morristown*, nov.-déc. 1922, p. 767.
- HARROP. — Hypoglycemia and toxic effects of insulin. *Arch. Int. Méd.*, août 1927, p. 216.
- JOHN. — Insulin reactions. *Journ. of the Metab. Res. Morristown*, 25 déc. 1926.
- Journal Médical Français* — L'anaphylaxie, 15 sept. 1910 et 20 déc. 1920, et mai 1930.
- LABBÉ (M.). — Le traitement du diabète par l'insuline. *Journ. Méd. Français*, sept. 1923.
- LABBÉ (M.). — Accidents consécutifs aux injections d'insuline; accompagnant l'hypoglycémie, mais non conditionnés par elle. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 mars 1928.
- LANGERON. — Compréhension et délimitation de l'anaphylaxie clinique. *Journ. Méd. Français*, mai 1930, p. 154 et suivantes.
- LAWRENCE (R.-D.). — Local insulin reactions. *The Lancet*, 30 mai 1925.

- LEIFER. — A case of insulin œdema. *Journ. of the American Medical Association*, 25 févr. 1928, p. 610.
- LEREBoullet. — Diabète et insuline. *Journ. Méd. Français*, sept. 1923.
- LEREBoullet, LELONG et FROSSARD. — Un cas de diabète infantile traité par l'insuline, avec accidents cutanés graves. L'érythrodermie œdémateuse insuliniennne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 juillet 1924.
- LUTTICHAU. — Intolérance pour l'insuline dans les traitements prolongés. *Bull. Sc. Médicales*, nov.-déc. 1926, p. 412.
- MARFAN. — Traité de la diphtérie.
- MAURIAC. — Un cas de sensibilisation aux insulines impures avec accidents d'anaphylaxie locale. *Gaz. Hebdom. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 25 janv. 1925.
- MILIAN. — Les éruptions médicamenteuses. *Paris Médical*, 16 janv. 1926, p. 77.
- MILLER TRESCHER. — Insulin shock. *American Journ. Méd. Sc.*, octobre 1927, p. 453.
- MILLS STURTEVANT. — One case of local anaphylaxis under insulin treatment. *Journ. of the Am. Med. Association*, 1923, p. 964.
- MULLER (E.-F.). — Le rôle de la peau dans l'action de l'insuline. *Münchener Mediz. Wochensch.*, t. LXXI, n° 25, 20 juin 1924.
- NOBÉCOURT. — Le traitement par l'insuline du diabète sucré des enfants. *Journal des Praticiens*, 7 févr. 1925.
- NOORDEN (Voon) et ISAAC. — Nouvelles observations sur le traitement médical du diabète par l'insuline. Analyse in *La Presse Médicale*, 7 juin 1924.
- PAGNIEZ. — Les maladies liées à l'anaphylaxie. Traité de Médecine, coll. Vidal, fasc. VII.
- PASTEUR VALLERY-RADOT. — Ce qu'on doit entendre en médecine par anaphylaxie. *Presse Médicale*, 5 juillet 1930.

- PÉHU et DURAND. — Nosographie de la séroanaphylaxie humaine. *Annales de Médecine*, n° 3, 1920.
- PÉHU, DESPEIGNES et CHARLEUX. — Un cas d'anaphylaxie à l'insuline. *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 9 juin 1925.
- PIRQUET et SHICK. — Die Serumkrankheit, 1907.
- PRAUSSNITZ (C.) et KÜSTNER (H.). — *Centralbl. für Bakt. Orig.*, 1921, 86, p. 160.
- RATHERY. — Quelle place doit-on réserver à l'insuline parmi les agents du diabète. *Journ. Méd. Français*, sept. 1923.
- RATHERY, DESGREZ et BIERRY. — Titrage et posologie de l'insuline. *Paris Médical*, 3 mai 1924.
- RAYNAUD (M.) et LACROIX (A.). — Un cas d'anaphylaxie à l'insuline. Essai de pathogénie des œdèmes insuliniens. *Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôp. de Paris*, 4 juin 1925.
- RICHET (Ch.). — L'anaphylaxie, 1923, 1 vol.
- TUFT (L.). — Insulin hypersensitiveness : immunologic considerations and case reports. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1928, p. 707.
- TZANCK (A.). — Intoxication et intolérance. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31 janvier 1930.
- TZANCK (A.). — De l'intolérance à l'anaphylaxie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 14 février 1930.
- WIDAL, ABRAMI, WEILL (A.) et LAUDAT. — L'hydrémie au cours du diabète traité par l'insuline. *Presse Médicale*, 5 juillet 1925.
- WIDAL, ABRAMI et LERMOYEZ. — Anaphylaxie et idiosyncrasie. *La Presse Médicale*, 4 mars 1922, p. 189.
- WILDER, BOOTHBY, BARBORKA, KITCHEN, ADAMS. — Clinical observations on insulin. *Journ. of the Metab. Res. Morristown*, nov.-déc. 1922, p. 705.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
Historique	13
Observations cliniques	19
Analyse clinique	35
Observations et étude expérimentales	51
Pathogénie	65
Diagnostic	83
Pronostic	87
Traitement	89
Conclusions	93
Bibliographie	95

